

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-10180

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 277/42
A 61 K 31/425

識別記号
ABX
ADN

庁内整理番号
7306-4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)2月2日

発明の数 17
審査請求 未請求

C 07 D 277/18
417/12
// (C 07 D 417/12
277/00
317/00)

7306-4C
6365-4C

※

(全58頁)

⑭ チアゾリン誘導体およびそれらの製造法

⑯ 特 願 昭55-91605

⑰ 出 願 昭55(1980)7月3日

優先権主張 ⑱ 1979年7月3日 ⑲ 西ドイツ
(DE) ⑳ P2926771.8

㉑ 発 明 者 ハンス・ヨーヒエン・ラング
西ドイツ国ホフハイムアムタウ

㉒ 出 願 人 ヘキスト・アクチーエンゲゼル
シャフト

西ドイツ国フランクフルト・ア
ム・マイン(番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 山下白

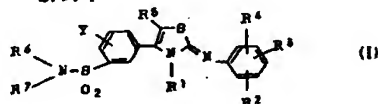
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 チアゾリン誘導体およびそれら
の製造法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 I



(ただし式中、R¹はO₁-C₈のアルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは3~4個の炭素原子を有するアルケニルを意味し、R²、R³およびR⁴は水素、ハロゲンそれぞれ1~4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ジメチル-またはジエチルアミノ、トリフルオロメチルを意味し、R⁵は水素または1~5個の炭素原子を有するアル

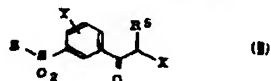
キルを意味し、R⁶は水素または1~6個の炭素原子を有するアルキルを意味し、R⁷は水素、1~12個の炭素原子を有するアルキル、5~12個の炭素原子を有するシクロアルキル、アリル、フェニルエチルまたはベンジル基、
R⁸ (ただし式中、R⁸およびR⁹は同一または異なりて水素、メチル、塩素またはメトキシを意味する)を意味するか、またはR⁶およびR⁷は結合して合計8個の炭素原子を有する場合により枝分かれしたアルキレン鎖を形成するがその場合1個のメチレン基は1個の炭素原子または1個のメ-メチル基により置換されることができ、そしてYは水素、ハロゲンまたは1~3個の炭素原子を有するアルキルを意味する)のチアゾリン誘導体ならびに薬理学的に許容しうる酸とのそれらの酸付加塩。

- 2) 4-(4-クロロ-5-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-5-メチル-2-フェニ
ルイ(ノ-4-チアゾリン)。
3) 4-(4-クロロ-5-ジエチルスルファ
モイルフェニル)-5-メチル-2-フェニ
ルイ(ノ-4-チアゾリン)。
4) 4-(4-クロロ-5-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-2-(2-クロロフェニ
ルイ(ノ)-5-メチル-4-チアゾリン)。
5) 4-(4-クロロ-5-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-5-メチル-2-(2-
メチルフェニルイ(ノ)-4-チアゾリン)。
6) 4-(4-クロロ-5-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-5'-メチル-2-(2,4-
ジメチルフェニルイ(ノ)-4-チアゾ
リン)。
7) 4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファ

- 3 -

特開昭56-10180(2)

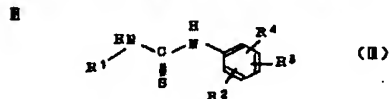
- モイルフェニル)-5-メチル-2-フェニ
ルイ(ノ-4-チアゾリン)。
8) 4-(5-クロロ-5-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-5-メチル-2-フェニ
ルイ(ノ-4-チアゾリン)。
9) 4-(4-クロロ-5-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-2-(4-メトキシフェ
ニルイ(ノ)-5-メチル-4-チアゾリン)。
10) 4-(4-クロロ-5-スルファモイルフェ
ニル)-5-メチル-2-フェニルイ(ノ-
4-チアゾリン)。
11) 前記特許請求の範囲第1項記載の化合物を
製造するにあたり、a)一般式



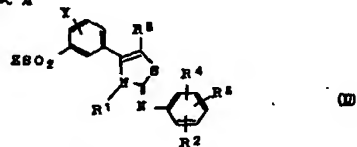
(ただし式中、R⁵およびXは上記に示された

- 4 -

意味を有し、SはハロゲンまたはR⁶R⁷ (た
だし式中、R⁶およびR⁷は上記に示された意
味を有する)を授け、そしてXは脱離基で
ある)の化合物を縮合反応の条件下で一般式



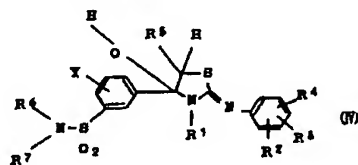
(ただし式中、R¹~R⁴は上記に示された意味
を有する)のチオ尿素と反応させ、そしてつ
ぎにSがハロゲンを授けず場合には得られた
式IV



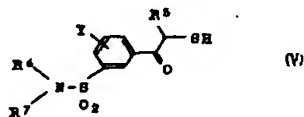
(ただし式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびX
は式Iに対して示された意味を有し、そして

- 5 -

Sはハロゲンを授けず)の化合物を一般式
HNH⁶R⁷ (ただし式中、R⁶およびR⁷は上記に
示された意味を有する)のフェインと反応させ
るか、またはb)一般式V

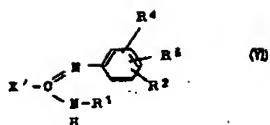


(ただし式中、R¹~R⁷およびXは上記に示さ
れた意味を有する)の化合物から水を脱離さ
せるか、またはc)一般式V

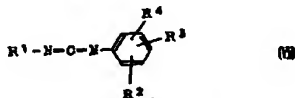


の化合物を一般式VI

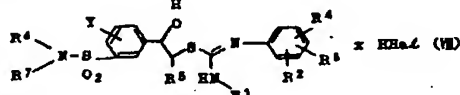
- 6 -



(ただし式中、 $R^1 \sim R^7$ は上記に示された意味を有し、そして X' は脱離基である) の化合物と反応させるか、または (A) 式 V の化合物をカルボジイミドを



(ただし式中、 $R^1 \sim R^4$ は上記に示された意味を有する) と反応させるか、または (B) 一般式 VI



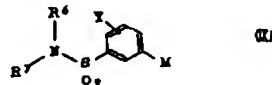
(ただし式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記に示された意味を有する) の化合物と反応させ、そして得られた反応生成物を加水分解および脱水反応に付し、そして場合により (a) 法 ~ (c) 法で得られた一般式 I (ただし式中、 R^6 および/または R^7 は水素を意味する) の化合物を通常のアルキル化により R^6 および/または R^7 がもう一つの上記に示された意味を有する化合物に変換し、そして場合により得られた式 I の化合物を一般式 H-A の有機酸または無機酸で処理してそれらの酸付加塩に変換するか、または得られた一般式 I の化合物の塩を塩基で処理して式 I を有する遊離の塩基性化合物に変換することを特徴とする。前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物の製造法。

12) 式 VII

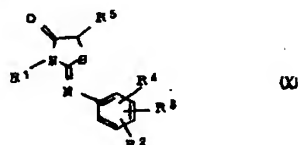
- 9 -

特開昭56- 10180(3)

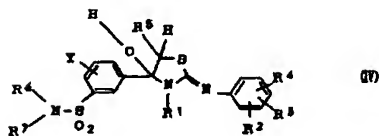
(ただし式中、 $R^1 \sim R^7$ および X は上記に示された意味を有し、そして HaL は塩基または触媒を授けず) の化合物を酸化剤で処理するか、または (c) 一般式 IX



(ただし式中、 R^6 および R^7 は水素を授けず、そして X は触媒および触媒を授けず) がそれ以外には上記の意味を有し、そして M はリチウムまたは $MgBr$ - 系を授けず) の化合物を一般式 X

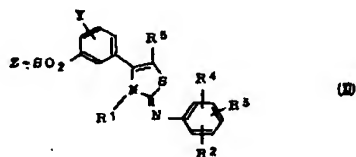


- 8 -



(ただし式中、 $R^1 \sim R^7$ および X は式 I に対して記載された意味を有する) の化合物ならびにそれらの酸付加塩。

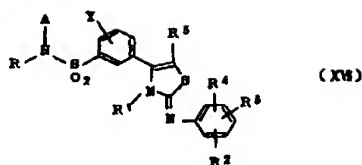
13) 一般式 XII



(ただし式中、 $R^1 \sim R^5$ および X は式 I に対して記載された意味を有し、そして Z はヘロゲンを授けず) の化合物ならびにそれらの酸付加塩。

- 10 -

14) 一般式 XV



(ただし式中、 $R^1 \sim R^6$ および X は式 I に對して記載された意味を有し、 R は R^6 または R^7 の意味を有し、そして A はアルカリ金属またはアルカリ土類金属の陽イオンを意味する) の化合物。

15) 前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物からなるか、またはそれを含有する血清リポ蛋白スペクトルに及ぼす作用を有する薬学的製剤。

16) 前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物を場合により薬学的製剤および/または安定剤

- 11 -

R^2 , R^3 および R^4 は水素、ハロゲン、それぞれ 1~4 個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ジメチル-またはジエチルアミノ、トリフルオロメチルを意味し、 R^5 は水素または 1~5 個の炭素原子を有するアルキルを意味し、 R^6 は水素または 1~6 個の炭素原子を有するアルキルを意味し、 R^7 は水素、1~12 個の炭素原子を有するアルキル、5~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル、アリル、フェニルエチルまたはベンジル基 (ただし式中、 R^8 および R^9 は同一または異なり水素、メチル、塩基またはメトキシを意味する) を意味するか、または R^6 および R^7 は結合して合計 8 個の炭素原子を有する場合により枝分かれしたアルキレン鎖を形成するがその場合 1 個のメチレン基は 1 個の炭素原子または 1 個の N -メチル

- 12 -

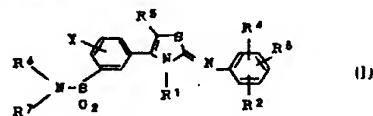
特開昭 56- 10180 (4)

とともに治療目的に對して適当な適用形態にすることを特徴とする、血清リポ蛋白スペクトルに影響を及ぼす薬学的製剤の製造法。

17) 血清リポ蛋白スペクトルに影響を及ぼすための前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物の使用。

5 発明の詳細な説明

本発明はそのままか、またはそれらの薬理的に許容しうる鹽付加塩の形で有用な薬理学的特性を有し、それ故に医薬品として適当である一般式 I

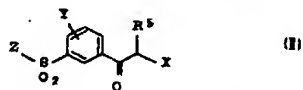


(ただし式中、 R^1 は $O_1 \sim C_8$ のアルキル、3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは 3~4 個の炭素原子を有するアルケニルを意味し、

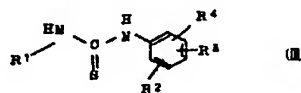
- 13 -

高で置換されることができ、そして X は水素、ハロゲンまたは 1~3 個の炭素原子を有するアルキルを意味する) の化合物に関する。

さらに本発明は一般式 I の化合物の製造法に関するものであり、それは a) 一般式 I

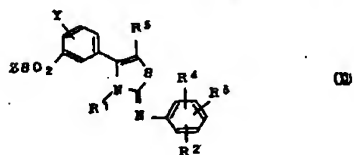


(ただし式中、 R^5 および X は上記に示された意味を有し、 B はハロゲンまたは R^6R^7N (ただし式中、 R^6 および R^7 は上記に示された意味を有する) を表わし、そして X は脱離基元とてはハロゲン、 OH , SO_2-O または CH_3 -- SO_2-O である) の化合物を縮合反応の条件下で一般式 III



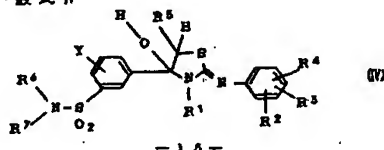
- 14 -

(ただし式中、 $R^1 \sim R^4$ は上記に示された意味を有する) のチオ尿素と反応させ、そしてつぎに α -ハロゲンを含む場合には得られた式 III

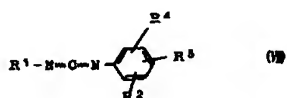


(ただし式中、 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 および Y は式 I に対して示された意味を有し、そして α -ハロゲンを含む) の化合物を一般式 BHR^6R^7

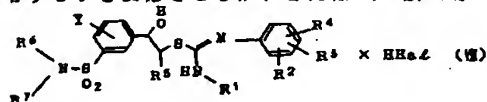
(ただし式中、 R^6 および R^7 は上記に示された意味を有する) のアミンと反応させるか、または b) 一般式 IV



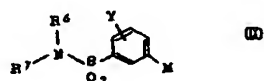
- 15 -



(ただし式中、 $R^1 \sim R^4$ は上記に示された意味を有する) と反応させるか、または c) 一般式 VI



(ただし式中、 $R^1 \sim R^7$ および Y は上記に示された意味を有し、そして HX は塩酸または臭素を含む) の化合物を酸化剤で処理するか、または d) 一般式 VII

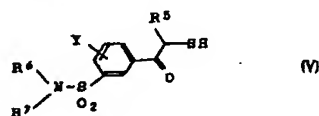


(ただし式中、 R^6 および R^7 は水素を被わらず、そして Y は臭素および炭素を被わらないがそれ

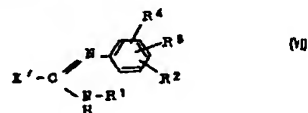
- 17 -

特開昭56- 10180(5)

(ただし式中、 $R^1 \sim R^7$ および Y は上記に示された意味を有する) の化合物から水を脱離するか、または e) 一般式 V



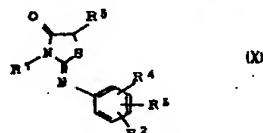
の化合物を一般式 VI



(ただし式中、 $R^1 \sim R^7$ は上記に示された意味を有し、そして X' は脱離基元とせばハロゲン、メトキシ-またはメチルチオである) の化合物と反応させるか、または f) 式 V の化合物をカルボジイミドで

- 16 -

以外では上記の意味を有し、そして M はリチウムまたは MgBr 基を含む) の化合物を一般式 X



(ただし式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記に示された意味を有する) の化合物と反応させ、そして得られた反応生成物を加水分解および脱水反応に付し、そして場合により a) 法 ~ f) 法で得られた一般式 I (ただし式中、 R^6 および/または R^7 は水素を意味する) の化合物を通常のアルキル化により R^6 および/または R^7 がもう一つの上記に示された意味を有する化合物に交換し、そして場合により得られた式 I の化合物を一般式 B-A の有機酸または無機酸で処理してそれらの置付加塩に交換するか、または得られた一般式 I の化合物

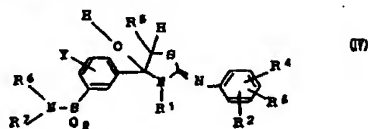
- 18 -

物の塩を塩基で処理して式Iを有する遊離の塩基性化合物に変換することと特徴とする。

無機酸H-Aとしてはたとえばハロゲン化水素酸たとえば塩酸および臭化水素酸ならびに硫酸、硝酸およびアミノスルホン酸(スルファミン酸)があげられる。

有機酸H-Aとしてはたとえばメタンカルボン酸、エタンカルボン酸、ベンゼンカルボン酸およびγ-オキシカルボン酸があげられる。

式IIおよびIIIの化合物は新規である。したがって本発明はさらに式II



(ただし式中、R¹~R⁵およびYは式Iに対して示された意味を有する)の化合物またはそれら

- 19 -

形のうちの元一つが示される。

a)に示された方法は有利には化合物IIをチオ尿素と1:1~1:1.5のモル比で反応させるようにして行なわれる。チオ尿素を大過剰に使用しても一般的には顕著な利益は得られない。

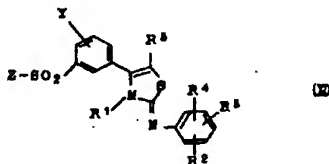
その反応は有利には不活性な極性有機溶媒たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、エチレングリコールモノ-またはエチレングリコールジメチルエーテル中で行なわれ、特に有利には極性の強いプロトン性溶媒たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、酢酸、プロピオン酸、乳酸ならびに上記の溶媒の水との混合物中で行なわれ、同様に上記溶媒の無水の混合物もまた適当である。またその反応は溶媒を使用せずに反応混合物を80~220℃好ましくは100~180℃の温度範囲で加熱することにより行なうこともできる。

- 21 -

特開昭56-10180(6)

の腺付加塩に関する。それらは一般式Iの化合物を製造する際の一次生成物として適当である。

さらに本発明は一般式II



(ただし式中、R¹~R⁵およびYは式Iに対して示された意味を有し、そしてYはハロゲンを含む)の化合物ならびにそれらの腺付加塩に関するものであり、それらはa)法により一般式Iの化合物を製造する際の中間生成物として使用することができる。

さらに本発明による式Iの化合物はそれらの可能な異性体構造で存在することができるが、ここでは簡単にするために各物質の可能な異性

- 20 -

溶媒を使用する際には60~150℃の好ましい温度範囲で反応が行なわれる。

反応時間は溶媒および適用される反応温度に強く依存しており、一般的には15分間ないし24時間である。本発明による化合物Iに対する量的な反応の経過は、有利にはシリカゲルプレート上での薄層クロマトグラフィーにより追跡される。

本発明による化合物Iはしばしば難溶性のために反応の過程で不適可能な腺付加塩の形で沈殿するが、沈殿しない場合には溶媒を蒸発させ、その際に場合により適当な沈殿剤たとえば酢酸エステル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトン、アセトニトリルをその後で添加して収率を高めることができる。

一般式IIにおいてYがハロゲン好ましくは塩素を意味する場合には、得られた式IIの化合物

- 22 -

をアンモニアまたはアミン $\text{H}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ と反応させることにより式Iの化合物が得られる。その際にアンモニアおよびアミンの水溶性ならびに通常の液体アンモニアまたは純粋なアミンを使用することができ、後者の場合には過剰のアンモニアまたはアミンは同時に溶媒として作用する。その反応は同様に有機溶媒たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコール-ジメチルエーテル中で行なうことができ、特殊な方法においてはもちろん1~4個の炭素原子を有する低級アルコールたとえばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールが適している。スルホクロリドIIをスルホンアミドIに変換するためには、2モルの補助塩基の存在下に1モルのアンモニアまたはアミンが理論的に必要である。従つて

- 23 -

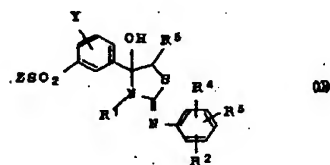
合には同様に別の溶媒を加えることなく反応溶媒として役立つ。その反応は発熱的に進行するので有利には冷却し、 -55°C ~ $+100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $+10^{\circ}\text{C}$ ~ $+60^{\circ}\text{C}$ の温度で操作を行なう。反応時間は少なくとも30分を要し、そして遅くとも2日後には反応を中止することができ、その場合反応時間をさらに延長しても顕著な利益は得られない。反応時間は6~20時間が好ましい。従処理の順にはつぎのように行なうのが有利である。すなわち場合によりアミンを留去し、そして反応混合物を濃縮したのちに水で希釈すると難溶性のために化合物Iが分離してくる。そのようにして製造された化合物Iにおいて R^6 または R^7 が水素原子を意味する場合には、できる限りpHを7.5~8.5に調節すべきである。

式IIの化合物は式III

- 24 -

特開昭56- 10180(7)
スルホクロリドII 1モルあたり少なくとも5モルのアンモニアまたはアミンを使用してその反応を行なうことができる。この反応においては大量のアミンを使用することもできるが、スルホクロリド1モルに対してアンモニアまたはアミンを5~7モル使用するのが有利である。補助塩基の存在下に操作する場合には1モルまたは2モルのアンモニアまたはアミンを用いて行なうこともでき、その場合には約1~6モル当量の補助塩基が使用される。補助塩基としては無機および有機の水酸化物、炭酸塩および炭酸水素塩ならびに無機および有機の弱酸の塩類が適当であり、その際すべての場合に第3級アミンたとえばトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、メチル-ジシクロヘキシルアミン、エチル-ジシクロヘキシルアミンが特に有利である。第3級アミンは過剰に使用される場

- 24 -



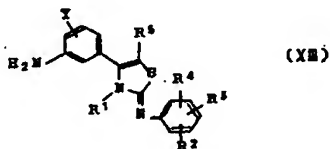
(ただし式中、 $\text{R}^1\sim\text{R}^5$ 、 X 、 Y および Z は式IIに示された意味を有する)の化合物またはその塩から水を脱離することにより得られる。

b)法に示された条件により操作する場合には、好ましくは水酢酸中でか、または水との共沸により蒸留される溶媒たとえばメチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ニトロメタン、トルエンまたはキシレン中で行なわれ、そして反応の際に生成した水を定量するのが適当である。有利にはその反応は沸騰している溶媒中で行なわれる。化合物IIは化合物Iを 100°C ~ 250°C 好まし

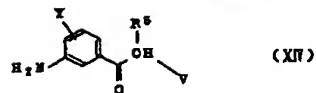
- 25 -

くは150~220℃の温度で無溶媒下に加熱することにより特に有利に得られる。好ましくは過熱気下で急速に留去するか、または高度真空下で乾燥剤を使用することにより助けになる縮合水を除去するのが適当である。

式Ⅰの化合物またはその塩は同様にアニリン誘導体XII



からそれ自体既知の方法でジアゾ化し、つぎにノールワイン (Meerwein) 反応を行なうことにより得られる。化合物XIIはアミノケトンXIV



(ただし式中、XおよびR⁵は上記に示された意味を有し、そしてVは水素を被わす) またはその置付加塩から好ましくは元素状臭素または塩素を用いてハロゲン化し、つぎにハログノケトンXIV(ただし式中、Vは塩素または臭素を意味する)をa)法の反応条件下で式Ⅰのチオ尿素と反応させることにより製造することができる。

使用されるチオ尿素目に関しては大部分文献に記載されている物質が問題になる。それらは既知の方法でアミンをイソチオシアネート、二硫化炭素またはチオホスゲンと反応させることにより製造される [Houben-Weyl 氏著 [Methoden der organischen Chemie] 第9巻第584頁第4版1955年参照]。

- 27 -

一般式Ⅰの化合物は文献に記載された数種の方法により得ることができる(たとえばドイツ特許出願公開第2436265号公報参照)。

b)に記載された方法により2-アリアルイオノ-4-ヒドロキシ-4-(3-スルファミルフェニル)-チアゾリジン誘は好ましくはプロトン触媒下で熱的に脱水されて本発明による一般式Ⅰの化合物を与える。この場合有利には酸性有機溶媒中で反応が行なわれ、その際にはプロトン性溶媒たとえば1~6個の炭素原子を有する低級アルコールたとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、1-または2-ブタノール、エタレングリコールモノメチルエーテル、ジエタレングリコールモノメチルエーテルまたは低級脂肪族カルボン酸たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸または上記溶媒の混合物が適当である。また水特に上記

- 28 -

の溶媒との混合物を使用するのも有利である。

触媒としては無機または有機のプロトン酸たとえば塩酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、溶媒として上記に示された脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸たとえばサリチル酸または安息香酸を使用することができる。化合物Ⅰの脱水は原則としては触媒を使用せずに、そしてまた溶媒を使用せずに行なうことができる。

その反応は0°~200℃の温度範囲で行なわれるが、その場合より低い温度では反応時間が長引き、そしてより高い温度ではますます副生成物を生成する危険性が生じる。好ましくは50°~150℃で操作するが、その場合誘導しているメタノール、エタノール、プロパノールまたは水酢酸中で反応を行なうのが特に有利である。反応の量的な進行状態はシリカゲルのプレート

- 29 -

上での薄層クロマトグラフィーで追跡するのが適当である。

その反応混合物は有利にはa)法に記載されたのと同様の方法で後処理される。

一般式Ⅵの化合物はそれ自体既知の方法でたとえばドイツ特許出願公開第2436263号公報に記載されたのと同様の方法で得られる。できるだけ純粋な式Ⅵの化合物を製造しようと努めるならば、できるだけ穏和な反応条件および反応温度ならびに40℃以下の後処理の条件を選ぶべきである。b)法により一般式Ⅴの化合物を有利には極性有機溶媒たとえば1~4個の炭素原子を有する低級アルコール、エチレングリコールモノ-およびエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールモノ-またはジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、酢酸エステル、ジメチルホルムアミド中

-51-

特開昭56-10180(9)

で式Ⅵの化合物と反応させる。

その反応は有利には0~80℃好ましくは15~40℃で行なわれ、そして発熱反応がおさまつたのちに式Ⅰの化合物の生成が完結するまで60~140℃の温度に加熱する。反応の経過は通常にはシリカゲルのプレート上での薄層クロマトグラフィーにより追跡される。反応時間は5~60時間である。特にスルファミール基においてR⁶が水素であるのに加えてかさ高い有機基R⁷たとえば第3級ブチル基を有する化合物ⅤまたはR⁶およびR⁷が置換基として有機基を有する化合物Ⅴはこの反応に対して特に適していることが証明された。

d)法を実施するためには式Ⅴのメルカプトケトンが無水の不活性な極性溶媒たとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中で一般式Ⅵのカ

-52-

ルボジイドと1:1のモル比で反応させる。その反応は0~40℃好ましくは10~50℃の温度範囲で行なわれる。新しい発熱反応がおさまつた後に20~40℃で約10~20時間攪拌する。同容量のプロトン性溶媒好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、水酢酸または水、ならびに上記の溶媒の混合物を加えたのち60~140℃の温度でさらに2~70時間加熱する。反応の経過は通常にはシリカゲルのプレート上での薄層クロマトグラフィーにより追跡される。

e)法およびd)法において使用される式Ⅴの化合物は、文献既知の方法により製造することができる(たとえばドイツ特許出願公開第2436263号公報参照)。同様に一般式ⅥおよびⅦの化合物の製造も文献に記載されている(たとえばChem. Ber. 第97巻第1232頁(1964年)、

-53-

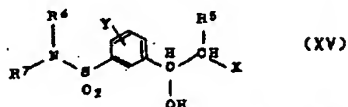
Bull. Chem. Soc. Jap. 第46巻第1765頁(1973年)、Angew. Chem. 第74巻第214頁(1962年)、およびBull. Soc. Chim. Jap. 第38巻第1806頁(1965年)参照されたい)。

e)法により一般式Ⅶの化合物を適当な酸化剤好ましくは活性二酸化マンガンを処理して式Ⅰの化合物に変換する。溶媒としては好ましくはハロゲン化炭化水素たとえばメチレンクロリド、クロロホルム、テトラクロロエタン、特に好ましくはアセトニトリルまたは上記の溶媒のアセトニトリルとの混合物が使用される。0~40℃好ましくは20~30℃の温度範囲で10~60時間反応させ、つぎに酸化剤を分別し、そして反応を完結させるために同容量のプロトン性溶媒たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールまたは水酢酸を加えたのち60~140℃の温度で1~30

-54-

時間加熱する。

ドイツ特許出願公開第2456263号公報に記載されたようにして一般式 XV



(ただし式中、置換基 X、Y および R⁵~R⁷ は上記の意味を有する) の化合物を一般式Ⅱのチオ尿素と反応させることにより一般式Ⅲの化合物が首尾よく得られる。

2) 法により一般式Ⅱ (ただし式中、Y は炭素または炭素を挟むが、そして R⁶ および R⁷ は水素とは異なる) の化合物を式 X の化合物と反応させる。化合物Ⅱおよび X は有利には 1:1 ~ 1:1.5 のモル比で、有機金属の反応に対して通常使用される不活性な無水の溶媒好ましくはテトラヒドロフラン中で、そして -30° ~ +60°C

- 55 -

出願公開第2456263号公報参照)。

式 X の化合物はたとえば既知の方法で α-ハロゲンカルボン酸エステル XVI



(ただし式中、B は OR⁹ (ただし式中、R⁹ は好ましくはフェニルまたは低級アルキルたとえばメチルまたはエチルを意味する) であり、R⁸ および X は上記の意味を有する) を一般式Ⅲのチオ尿素と反応させることにより得られる。α-ハロゲンカルボン酸 (B は OH である) および α-ハロゲンカルボン酸クロリド (B は塩素である) も同様に適当である。

式Ⅰの化合物は適当な溶媒中で式Ⅱ-A の酸と可逆的に反応させることができる。その場合酸が液体であるか、または本質的に 60°C 以上の融点を有しない限りそして副反応が生じない

- 57 -

特開567 10180(10)

の好ましい温度範囲で反応せられる。反応終了後有機金属の反応に対して通常使用される方法でその反応生成物を加水分解する。この場合にはたとえばその反応混合物を -5° ~ +20°C の温度で 6~8 の pH 範囲を保持しながら飽和の水性塩化アンモニウム溶液に加える。本発明による化合物Ⅰへの変換を完全にするために反応の過程を薄層クロマトグラフィーにより制御しながらその加水分解混合物を 40° ~ 100°C 好ましくは 60~80°C に加熱することができる。有利にはまだ完全には化合物Ⅰに変換していない生成混合物を伊過するか、または適当な溶媒たとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、ニトロメタンで抽出することにより後処理し、つぎに 3) 法に従って処理する。

化合物Ⅱならびにそれらの一次生成物の製造は文献に記載されている (たとえばドイツ特許

- 56 -

限り、化合物Ⅰを好ましくは 0° ~ 60°C の温度で純粋な酸に加えることができる。しかしながら有利には溶媒たとえば水または有機溶媒 (たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分に 1~4 個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステル、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、メチルエーテル、ケトンなど) 中で操作され、その場合 1~4 個の炭素原子を有する低級アルコールおよび 2~4 個の炭素原子を有するカルボン酸が特に適当であることが示される。その際化合物Ⅰ 1 モルあたり酸Ⅱ-A 1~1.5 モルを使用するが、しかし酸を大量に使用することもできる。適当には 0° ~ 120°C の温度で、好ましくは 10° ~ 60°C の温度で操作される。その反応は適度に発熱的である。

水性溶液中で操作する場合、一般的に酸Ⅱ-A

- 58 -

を加えると直ちに化合物Ⅰが溶解し、そしてごくまれに対応する脱付加化合物が沈殿してくる。溶液のままである場合には水を注意深く蒸発させることにより好ましくは凍結乾燥機により不発明の塩を単離するのが適当である。有機溶媒中で操作する場合にはそれぞれの酸E-Aを加えることによりしばしば脱付加塩が難溶性のために沈殿する。溶液のままである場合には、場合により前もつて濃縮したのち適当な沈殿剤を用いて脱付加化合物を沈殿せしめる。沈殿剤としては同様の目的で、法に記載された溶媒が適当である。

脱付加生成物はまた極めて高純度で極めてしばしば粘塊な油状物または無定形のガラス様生成物の形で沈殿する。これらの無定形生成物はしばしば有機溶媒で処理して場合により40°~80℃に加温することにより結晶化せしめられ

-39-

ウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはバリウム、炭酸塩または炭酸水素塩たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたはカリウム、アンモニウムおよびアミンたとえばトリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、メチル-ジシクロヘキシルアミンの相成があげられる。

水性媒質中で操作する際には遊離の塩基性化合物Ⅰが難溶性のために沈殿し、そして伊通するかまたは有機溶媒好ましくは酢酸エチルエステルで抽出することにより分離し且つ単離することができる。有機の反応媒質としては特殊な方法では1~4個の炭素原子を有する低級アルコール好ましくはメタノールおよびエタノールが適しているが、また酢酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメ

-40-

ル。結晶化のための溶媒としては特にアルキル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸n-ブチルエステル、ならびに低級ジアルキルケトンたとえばアセトンまたはメチル-エチル-ケトン、低級ジアルキルエーテルたとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはジ-n-ブチルエーテル、ならびにアセトニトリル、ニトロメタンが適当であり、そしてまたある場合には低級アルコールたとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールも適当である。

上記の脱付加生成物は適当な溶媒中で塩基で処理することにより脱プロトン化して一般式Ⅰの化合物に変換することができる。塩基としてはたとえば無機の水酸化物たとえば水酸化リチ

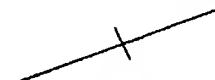
-40-

ウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはバリウム、炭酸塩または炭酸水素塩たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたはカリウム、アンモニウムおよびアミンたとえばトリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、メチル-ジシクロヘキシルアミンの相成があげられる。

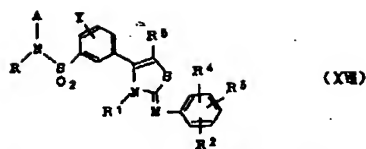
水性媒質中で操作する際には遊離の塩基性化合物Ⅰが難溶性のために沈殿し、そして伊通するかまたは有機溶媒好ましくは酢酸エチルエステルで抽出することにより分離し且つ単離することができる。有機の反応媒質としては特殊な方法では1~4個の炭素原子を有する低級アルコール好ましくはメタノールおよびエタノールが適しているが、また酢酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメ

タルホルムアミドなども使用することができる。化合物Ⅰへの反応は自然に生起する。その反応は-35°~100℃好ましくは0°~60℃で行なわれる。水と混和しうる有機溶媒を使用した場合には、場合により反応混合物を前もつて濃縮したのちに水を加えることにより式Ⅰの遊離塩基を沈殿させる。水と混和しない溶媒を使用する場合にはつぎのように操作するのが有利である。すなわちその反応混合物を反応させたのちに水洗し、そして場合により前もつて乾燥したのちに有機溶媒を蒸発させる。

式Ⅰ(ただし式中、R⁶および/またはR⁷は水素を意味する)の化合物に少なくとも1モルの充分に強い塩基を作用させるとスルホンアミド基が脱プロトン化して一般式XII



-41-



(ただし式中、Aはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の陽イオンであり、R¹~R⁵およびYは上記の意味を有し、そしてRはR⁶またはR⁷の意味を有する)の塩が得られる。

塩基としてはアルカリ金属およびアルカリ土類金属の水酸化物好ましくは水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム、アルカリ金属およびアルカリ土類金属のアルコール(ナトリウムメチレートおよびナトリウムエチレート)、水酸化ナトリウム、ナトリウムメチルスルフィニルメチドなどを使用することができる。

溶媒としては水または極性有機溶媒たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、

- 43 -

は上記溶媒の混合物からなる二相系混合物中で操作される。また有利には相間移動触媒たとえばテトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチル-テトラデシルアンモニウムクロリド、テトラ-*n*-ブチルホスホニウムクロリド、ジシクロヘキシル-[18]クラウン-6を使用することもできる。-20°~+100℃好ましくは+10~40℃の温度範囲で反応が行なわれ、その反応の経過は薄層クロマトグラフィーにより追跡される。一般式R-X(ただし式中、RはR⁶またはR⁷の意味を有し、そしてXはたとえば臭素、塩素、灰素、-O-BO₂-OR、-O-BO₂-OH₃、-O-BO₂-)を有する通常のアルキル化剤が使用される。

有利には塩XVIIは上記の方法において引続いて単離することなく化合物Iに上記に示された塩

- 43 -

特開昭56-10180(17)

n-ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチレングリコール-ジメチルエーテル、アセトニトリルが使用される。

1モルの適当な酸R-Aの添加により本発明の化合物Iが再生され、その場合酸としてアンモニウム塩を使用することもできる。

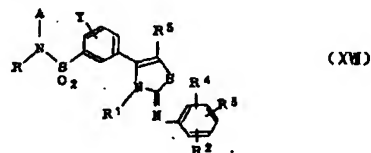
これらの可逆的な酸-塩基反応は化合物Iの精製に利用できる。さらに塩XVIIはスルホンアミド基をアルキル化反応に付して対応する変換された式Iの化合物を製造するために使用することができる。

アルキル化反応の際には水を溶媒として使用することができる。しかしながら好ましくは上記に示された極性有機溶媒中で、特に有利には水および水と混和しない有機相たとえばトルエン、ベンゼン、キシレン、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エステルまた

- 44 -

高を作用させることにより反応混合物中で生成され、その後でかまたは同時に上記のアルキル化剤R-Xが加えられる。

式 XVII



(ただし式中、R¹~R⁵およびYは式Iに示された意味を有し、RはR⁶またはR⁷の意味を有し、そしてAはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の陽イオンを意味する)の化合物は新規である。従つて本発明はまたこれらの化合物にも関係している。それらは式I(ただし式中、R⁶および/またはR⁷は水素を意味する)の化合物をアルキル化する際の中間生成物として特に適し

- 45 -

ている。

本発明による化合物のうちで好ましいのは、置換基がつぎの表 1 に記載された意味を有する一般式 I の化合物である。

表 1

- R¹ = メチル、エチル、シクロプロピル
 R² = 水素、メチル、エチル、臭素、塩素、弗素、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、
 -N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂
 R³ = 水素、メチル、エチル、塩素
 R⁴ = 水素、メチル
 R⁵ = 水素
 R⁶, R⁷ = 水素、メチル、エチル (ただし R⁶ およ
 び R⁷ は同一であつても、または異なつ
 てもよい)
 Y = テアゾール環の 2-, 5- または 4- 位に存在
 する臭素、塩素、メチル

- 64 -

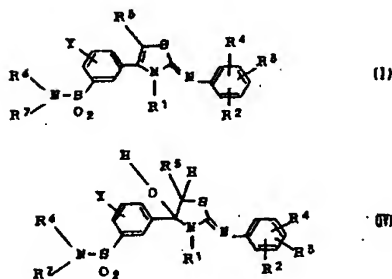


表 5

(Me = メチル、Et = エチル、Prop = プロピル、
 But = ブチル、Pent = ペンチル、Hex = ヘキシ
 ル、i = イソ、sec. = 第 2 級、o = シクロ、置
 換基の前に記載された数字はフェニル基にかけ
 る Y の位置を抜き、その場合テアゾール環は
 1 位に、そしてスルファモイル基は 5 位に結合
 している)

- 65 -

特開 56-10180(13)

特に好ましい化合物としては置換基がつぎの表 2 に記載された意味を有する一般式 I の化合物があげられる。

表 2

- R¹ = メチル、エチル
 R² = 水素、メチル、塩素、メトキシ、弗素、ト
 リフルオロメチル
 R³ = 水素、メチル
 R⁴ = 水素
 R⁵ = 水素
 R⁶, R⁷ = メチル、エチル
 Y = テアゾール環の 2-, 5- または 4- 位に存
 在する塩素

本発明により実施例に記載されたテアゾリン
 誘導体に加えてつぎの表 3 に一括して示された
 一般式 I および II の化合物またはそれらの置付
 加生成物が得られる。

- 66 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
1	o-Prop	H	H	H	H	H	H	4-Cl
2	i-Prop	H	H	H	H	H	H	4-Cl
3	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Cl
4	Me	3-Me	5-Me	H	H	H	H	4-Cl
5	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	H	H	4-Cl
6	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Cl
7	Me	2-Et	4-Et	H	H	H	H	4-Cl
8	Me	2-Me	6-Cl	H	H	H	H	4-Cl
9	Me	H	H	H	Et	H	H	4-Cl
10	Me	2-Et	H	H	H	H	H	4-Cl
11	Me	2-Et	H	H	Et	H	H	4-Cl
12	Me	4-Et	H	H	H	H	H	4-Cl
13	Me	2-Me	H	H	Me	H	H	4-Cl
14	Me	2-Me	H	H	Et	H	H	4-Cl
15	Me	2-Me	4-Me	H	Me	H	H	4-Cl
16	Et	2-Me	4-Me	H	Me	H	H	4-Cl
17	o-Prop	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Cl
18	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl

- 67 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
19	Me	2-OP ₃	H	H	H	H	H	4-Cl
20	Et	2-OP ₃	H	H	H	H	H	4-Cl
21	Et	2-Me	H	H	H	H	Me	4-Cl
22	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	Me	4-Cl
23	Me	2-Et	4-Et	H	H	H	Et	4-Cl
24	Me	3-OP ₃	H	H	H	H	Me	4-Cl
25	Me	4-F	H	H	H	H	Et	4-Cl
26	Me	4-Br	H	H	H	H	Me	4-Cl
27	c-Prop	H	H	H	H	H	Me	4-Cl
28	c-Prop	2-Me	H	H	H	H	Me	4-Cl
29	Me	2-Br	H	H	H	H	Me	4-Cl
30	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	H	Me	4-Cl
31	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Cl
32	Me	2-Cl	H	H	H	H	But	4-Cl
33	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	c-Prop	4-Cl
34	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	c-Prop	4-Cl
35	Me	4-F	H	H	H	H	c-Prop	4-Cl
36	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	c-Hex	4-Cl

- 5 1 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
37	Et	2-Cl	H	H	H	H	c-Hex	4-Cl
38	c-Prop	H	H	H	H	H	c-Hex	4-Cl
39	Me	2-Cl	H	H	H	H	1-Prop	4-Cl
40	Me	2-Me	5-Me	H	H	H	1-Prop	4-Cl
41	Et	2-Me	H	H	H	H	sek-But	4-Cl
42	Me	2-Cl	H	H	H	H	sek-But	4-Cl
43	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	1-But	4-Cl
44	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	H	Et	4-Cl
45	Me	4-F	H	H	H	H	Hex	4-Cl
46	Me	H	H	H	Me	Me	Me	4-Cl
47	Et	H	H	H	Et	Me	Me	4-Cl
48	Me	2-Me	H	H	Et	Me	Me	4-Cl
49	Me	2-Me	4-Me	H	Me	Me	Me	4-Cl
50	Me	2-Cl	H	H	Et	Me	Me	4-Cl
51	Me	3-OP ₃	H	H	Me	Me	Me	4-Cl
52	Me	2-Cl	4-Me	H	Me	Me	Me	4-Cl
53	Me	4-Prop	H	H	H	Me	Me	4-Cl
54	Me	4-But	H	H	H	Me	Me	4-Cl

- 5 2 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
55	Me	5-Et	H	H	H	Me	Me	4-Cl
56	Me	5-Prop	H	H	H	Me	Me	4-Cl
57	Me	5-But	H	H	H	Me	Me	4-Cl
58	Me	2-Et	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
59	Me	2-Me	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
60	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
61	Me	2-Me	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
62	Me	2-Me	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
63	Me	2-Me	5-1-But	H	H	Me	Me	4-Cl
64	Me	2-Et	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
65	Me	2-Me	5-But	H	H	Me	Me	4-Cl
66	Me	5-Et	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
67	Me	3-Cl	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
68	Me	5-Br	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
69	Me	5-Et	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
70	Me	3-Et	4-Br	H	H	Me	Me	4-Cl
71	Me	2-Cl	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
72	Me	2-Cl	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl

- 5 3 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
73	Me	2-Cl	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
74	Me	2-Cl	5-But	H	H	Me	Me	4-Cl
75	Me	2-Cl	5-1-But	H	H	Me	Me	4-Cl
76	Me	2-Br	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
77	Me	2-Br	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
78	Me	2-MeO	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
79	Me	2-MeO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
80	Me	2-MeO	5-1-But	H	H	Me	Me	4-Cl
81	Me	2-EtO	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
82	Me	2-EtO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
83	Me	2-PropO	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
84	Me	2-PropO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
85	Me	5-Me	4-OMe	H	H	Me	Me	4-Cl
86	Me	5-Me	4-OMe	H	H	Me	Me	4-Cl
87	Me	5-Et	4-OMe	H	H	Me	Me	4-Cl
88	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Me	Me	4-Cl
89	Me	2-Me	4-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
90	Me	2-Cl	4-Cl	5-Et	H	Me	Me	4-Cl

- 5 4 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
91	Me	2-Me	5-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
92	Me	2-MeO	5-Me	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
93	Me	2-MeO	5-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
94	Me	2-MeO	5-Cl	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
95	Me	2-MeO	5-MeO	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
96	Me	2-MeO	5-MeO	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
97	Me	2-MeO	4-MeO	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
98	Me	2-Me	4-Me	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
99	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
100	Et	2-Me	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
101	Et	3-OP ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
102	Et	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Cl
103	Et	2-Et	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
104	Et	2-OP ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
105	Et	4-MEt ₂	H	H	H	Me	Me	4-Cl
106	Me	2-OP ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
107	Et	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-Cl
108	o-Prop	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Cl

- 5 5 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
109	o-Prop	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
110	o-Prop	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Cl
111	o-Prop	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-Cl
112	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-Cl
113	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-Cl
114	Me	2-Et	H	H	H	Et	Et	4-Cl
115	Me	2-Me	6-Me	H	H	Et	Et	4-Cl
116	Me	3-OP ₃	H	H	H	Et	Et	4-Cl
117	Me	4-OP ₃	H	H	H	Et	Et	4-Cl
118	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	4-Cl
119	Me	4-F	H	H	H	Et	Et	4-Cl
120	Me	2-Me	4-Me	H	Me	Et	Et	4-Cl
121	Me	H	H	H	H	H	H	4-Br
122	Me	2-Me	H	H	H	H	H	4-Br
123	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Br
124	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Br
125	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Br
126	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	4-Br

- 5 6 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
127	Me	4-F	H	H	H	H	H	4-Br
128	Me	3-OP ₃	H	H	H	H	H	4-Br
129	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
130	Me	2-Cl	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
131	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Br
132	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Br
133	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Br
134	Me	2-Me	5-Me	H	H	Me	Me	4-Br
135	Me	2-Me	6-Me	H	H	Et	Et	4-Br
136	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Et	Et	4-Br
137	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Br
138	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Br
139	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-Br
140	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Br
141	Me	H	H	H	H	H	H	4-F
142	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-F
143	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-F
144	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-F

- 5 7 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
145	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-F
146	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-F
147	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
148	Me	2-Et	H	H	H	Me	Me	4-F
149	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
150	Me	2-Cl	4-Cl	H	H	Me	Me	4-F
151	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-F
152	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-F
153	Me	2-Me	5-Me	H	H	Me	Me	4-F
154	Et	3-OP ₃	H	H	H	Me	Me	4-F
155	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
156	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-F
157	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	4-F
158	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-F
159	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-F
160	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	4-F
161	Me	H	H	H	H	H	H	4-H
162	Me	Cl	H	H	H	H	H	4-H

- 5 8 -

实验 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
163	Me	Br	H	H	H	H	H	4-H
164	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-H
165	Et	Cl	H	H	H	H	H	4-H
166	Et	H	H	H	H	H	H	4-H
167	o-Prop	H	H	H	H	H	H	4-H
168	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-H
169	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
170	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-H
171	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-H
172	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-H
173	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-H
174	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-H
175	Me	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-H
176	Me	3-CP ₃	H	H	H	Me	Me	4-H
177	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-H
178	o-Prop	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-H
179	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
180	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H

- 59 -

实验 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
181	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me
182	Et	H	H	H	H	H	H	4-Me
183	Me	2-Me	H	H	H	H	H	4-Me
184	Me	2-Et	H	H	H	H	H	4-Me
185	Et	2-Me	H	H	H	H	H	4-Me
186	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Me
187	Me	2-Br	H	H	H	H	H	4-Me
188	Me	2-Cl	4-Me	H	H	H	H	4-Me
189	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Me
190	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	4-Me
191	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	4-Me
192	Me	4-F	H	H	H	H	H	4-Me
193	Et	4-F	H	H	H	H	H	4-Me
194	Me	3-CP ₃	H	H	H	H	H	4-Me
195	Me	4-CP ₃	H	H	H	H	H	4-Me
196	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Me
197	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Me
198	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	4-Me

- 60 -

实验 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
199	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Me
200	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	H	H	4-Me
201	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
202	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Me
203	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
204	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
205	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
206	Et	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
207	o-Prop	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
208	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Me
209	Me	2-Et	H	H	H	Me	Me	4-Me
210	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Me
211	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
212	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-Me
213	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
214	o-Prop	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
215	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-Me
216	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me

- 61 -

实验 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
217	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Me
218	Et	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Me
219	Me	5-CP ₃	H	H	H	Me	Me	4-Me
220	Me	4-CP ₃	H	H	H	Me	Me	4-Me
221	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
222	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Me	Me	4-Me
223	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
224	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Me
225	Me	2-Me	5-Me	H	H	Me	Me	4-Me
226	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Me
227	o-Prop	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
228	Et	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-Me
229	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	4-Me
230	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-Me
231	Me	H	H	H	H	Et	Et	4-Me
232	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-Me
233	Me	4-F	H	H	H	Et	Et	4-Me
234	Me	4-CP ₃	H	H	H	Et	Et	4-Me

- 62 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
235	Me	H	H	H	H	H	H	4-1-Prop
236	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-1-Prop
237	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-1-Prop
238	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-1-Prop
239	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-1-Prop
240	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-1-Prop
241	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	2-Cl
242	Me	3-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl
243	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl
244	Me	3-CP ₃	H	H	H	Me	Me	2-Cl
245	Me	2-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
246	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	2-Cl
247	Me	2-Cl	4-Me	H	H	Me	Me	2-Cl
248	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	2-Cl
249	Me	2-Me	4-MeO	H	H	Me	Me	2-Cl
250	Me	2-Cl	4-MeO	H	H	Me	Me	2-Cl
251	Me	3-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
252	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl

- 63 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
253	Me	4-Br	H	H	H	Me	Me	2-Cl
254	Me	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
255	Et	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
256	o Prop	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
257	Prop	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
258	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	2-Cl
259	Me	4-Cl	H	H	H	Et	Et	2-Cl
260	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	2-Cl
261	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	2-Cl
262	Me	3-CP ₃	H	H	H	Et	Et	2-Cl
263	Me	4-OMe	H	H	H	Et	Et	2-Cl
264	Me	2-Br	H	H	H	Et	Et	2-Cl
265	Me	H	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
266	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
267	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
268	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
269	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Prop	2-Cl
270	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl

- 64 -

実験 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
271	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Cl
272	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl
273	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	Me	3-Cl
274	Me	H	H	H	H	H	Me	3-Cl
275	Me	H	H	H	H	Me	Prop	3-Cl
276	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Prop	3-Cl
277	Me	H	H	H	H	Et	Et	3-Cl
278	Et	H	H	H	H	Et	Et	3-Cl
279	Me	2-Cl		H	H	Et	Et	3-Cl
280	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	3-Cl
281	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	3-Cl

本発明による式Ⅰの化合物は有用な医薬品であり、血漿リポ蛋白質に及ぼす極めて好ましい作用のために使われている。従つてそれらは特に血漿リポ蛋白質に影響を及ぼすための医薬品として使用することができる。従つて本発明はまた式Ⅰの化合物およびそれらの薬学的に許容しう

- 65 -

る塩に基づいた薬学的製剤ならびに医薬品としてのそれらの使用に関する。

文献には4-フェニル-2,3-ジヒドロチアゾリン誘導体の食欲不振作用、中枢神経刺激作用および利尿作用について報告されているが、その場合フェニル部分がスルホンアミドで置換されていない化合物が問題となっており、そして2-イミノ基はアリールにより置換されていない（たとえば米国特許第3,671,535号明細書およびドイツ特許出願公開第1,958,674号公報参照）。また3-アルキル-4-フェニル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリンも記載されている〔Univ. Kansas Sci. Bull. 第24巻第45～49（1956年）参照〕が、その場合4位に存在するフェニル基はスルホンアミド基を有しない。種々の置換された4-（3-スルファモイル-フェニル）-3-アルキル-2-イミノ

- 66 -

-4-チアゾリンまたは-チアゾリンも同様に文献に記載されているが、それらは特に利尿剤として記載されている [M. J. Oragoe, Jr. 氏編「Diuretic Agents」AOS-Symposium Series 第85巻第24頁 (1978年) 参照]。

今や本発明による式Iの化合物は血清リポ蛋白に対して極めて強く且つ好ましい作用を示すが、他方上記の文献に記載されたチアゾリン誘導体は足性的および足量的見地から明らかに劣った作用する生じないか、またはきわめてわずかにそのような作用を有するだけであるということに驚くべきことであつた。

動脈硬化性の血管の変化特に冠状動脈性心臓疾患の発症に対して、過脂質蛋白血症は本質的な危険因子となるということが一般的に認められている。従つてアテローム性動脈硬化の変化を予防し且つ回避するため、高められた血清

-67-

から明らかにより、対応化合物であるクロフィブレートよりも実質的に優れている。従つてそれらは原因となる危険因子を除去することにより、アテローム性動脈硬化性の変化を予防し且つ回避することに接近できる。さらに一次的な高脂質蛋白血症があげられるだけでなく、ある種の二次的な高脂質蛋白血症たとえば糖尿病の限に認められるような高脂質蛋白血症があげられる。相対的な肝重量は化合物Iにより変化しないが、一方標準的な血清脂防減少剤として使用されるクロフィブレートは相対的肝重量を極めて増加させる。

つぎの表に記載された化合物の血清リポ蛋白に及ぼす作用はウイスター系の雄性ラットにおいて試験され、それらはポリエチレングリコール400に懸濁された上記の化合物で咽喉ゾンデにより7日間処置される。さらに同様である

-68-

特開昭56-10180(18)

リポ蛋白を減少させることは特に優れた意味を有する。しかしながらこの場合には特定された種類の血清リポ蛋白が問題になる。なぜならば低密度リポ蛋白 (LDL) および極低密度リポ蛋白 (VLDL) はアテローム性動脈硬化症の危険因子となるが、他方高密度リポ蛋白 (HDL) は冠状動脈性心臓疾患に対して防護作用を示すからである。したがつて血清脂防減少剤は血清中の VLDL-コレステリンおよび LDL-コレステリンを減少させるべきであるが、その際 HDL-コレステリンの濃度には可能な限り影響を及ぼさないか、あるいはむしろ高められた方がよい。ここに記載された本発明による化合物は有用な治療上の特性を有する。それらは特に LDL および VLDL の濃度を非常に低下させるが、一方 HDL 部分の濃度を實質的にわずかに減少させるか、あるいはむしろ高める。従つてそれらはつぎに記載された試験

-69-

ポリエチレングリコール400だけを含む对照群においても試験が行なわれ、同様に多くの試験において標準的な血清脂防減少剤であるクロフィブレートで処置したラットの一群が使用される。原則として一群あたり10匹の動物が使用され、処置が終わった時点で経くエーテル麻酔して鼠籠裏から採血し、それから得られた血清は通常の方法で製造的超速心によりリポ蛋白の種類を分離するためにブールされる。血清リポ蛋白は超速心によりつぎの密度種類すなわち VLDL 1.006、LDL 1.006~1.04 および HDL 1.04~1.21に分類される。

超速心により分離されたリポ蛋白分画から得られたコレステリンはペーリンガー-マンハイム (Boehringer-Mannheim) 社の試験を組合せた OROD-PAP 法により全量的に測定され、そしてその値は血清1ccあたりの μg 数に換算される。

-70-

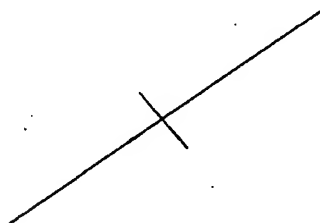
表

化合物を用いて7日間経口の処置後のラットにおける血清リポ蛋白含有量の変化

実施例による化合物	1日あたりの投与量 (mg/kg)	コレステリンの変化%(対照群に対する比較)			
		血清	VLDL	LDL	HDL
実施例 2	100	-17	-77	-56	-5
	50	-8	-57	-45	-4
	10	-5	-26	-38	-2
	3	+2	+23	-39	+9
	1	0		-39	+15
実施例 15	50	-12	-18	-32	0
	10	-12	0	-41	-15
	5	-14	-15	-31	-5
	1	+7	-36	-14	+15
実施例 19	10	-8	-41	-53	+5
	5	-11	-85	-41	-2
	1	-8	-57	-12	-2
実施例 353	5	-6	-33	-61	+4
	1	+8	-10	-30	+4
	0.5	-9	-14	-25	-5
	0.1	+7	-17	-23	+2
実施例 554	50	-13	-50	-60	-9
	3	-18	-23	-46	-4
	1	+3		-43	+9
クロフィブレート	100	-47	-80	-35	-38

-73-

下記の表には処理群におけるリポ蛋白-コレステリンの変化が同様の条件下で行なわれた対照群と比較して示される。表から明らかなようにクロフィブレートはLDL部分のほぼ同程度に強い減少を、そしてHDL部分の強い減少を引起したが、一方本発明の新規な化合物はアタローム性リポ蛋白部分(VLDLおよびLDL)に対して強い選択的な低下作用を及ぼし、そして脂質作用を有するHDL部分に対して本質的に影響を及ぼさないか、あるいはむしろ高める。



-71-

式Iの化合物を含む治療上の製剤としては特に錠剤、糖衣剤、カプセル剤、坐剤、およびシロップ剤があげられる。その際新規な化合物は単独でか、または薬学的に許容しうる担体と混合して適用することができる。経口の適用形態が好ましい。このために活性化合物は好ましくはそれ自体既知の物質と混合し、そしてそれ自体既知の方法で適当な投与形態たとえば錠剤、糖衣カプセル、水性または油性懸濁液または水性または油性の溶液に調製される。不活性担体としてはたとえば炭酸マグネシウム、乳糖またはとうもろこし澱粉が他の物質たとえばステアリン酸マグネシウムの添加のもとに使用される。その際製剤は乾燥顆粒としてまたは圧縮顆粒として同様に製造することができる。油状担体物質または溶媒としては特に植物油および動物油たとえばひまわり油および肝油があげられる。

-75-

1日あたりの投与量は約50mg〜5gである。重量単位は好ましくは250〜500mgを含有する。

脂質代謝障害を治療する際には上記の製剤は通常の充剤および担体に加えてさらに抗高血圧剤たとえば塩分排泄剤、レセルピン、ヒドララジン、ジアネタジン、α-メチルドーパ、クロニジンまたはβ-交感神経遮断剤、または抗高尿酸血作用剤、経口の抗糖尿病剤、老人病剤または血液循環促進作用を有する薬剤をも含有することができる。

本発明による新規な一般式Iの一次生成物は、一般的な場合に本発明による式Iの化合物と比較して血清リポ蛋白に対する明らかにさらに弱い作用を示すが、しかしながら漸進的に変化したチアゾリジン誘導体(ドイツ特許出願公開報第2436263号参照)は一初極めて良好な塩利尿作用を有する。

つぎの実施例に記載された融点および分解点は補正されていない。

-74-

実施例1 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-フェニルイミノ-4-チア
ゾリン臭化水素酸塩

a) 2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルス
ルファモイルアセトフェノン 6.8g (0.02モル)
および1-メチル-3-フェニルチオ尿素 3.3
g (0.02モル)をエタノール100ml中で1時間
加熱還流する。水酢酸50mlを加え、そしてさ
らに2~3時間加熱還流する。水減真空下で溶
媒を留去したのち残留物にジイソプロピルエー
テル、酢酸エステルまたはジエチルエーテルを
加え、そして分別すると無色の結晶[m.p. 258
~260℃(分解)]が得られる。

b) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-フェニル
イミノチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

-75-

を分別する(m.p. 179~181℃)。

b) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-フェニル
イミノチアゾリジン-4-オール 8.52g (0.02
モル)を水酢酸100ml中で3時間加熱還流し、
溶媒を留去し、そして残留物に水を加えて結晶
化せしめる(m.p. 180℃)。

実施例3 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-フェニルイミノ-4-チア
ゾリン塩酸塩

c) 上記の誘導化合物は実施例1a)と同様にし
て2,4'-ジクロロ-3'-ジメチルスルファモイ
ル-アセトフェノンおよび1-メチル-3-フェ
ニルチオ尿素から得られる。無色結晶[m.p.
228℃(分解)]。

b) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ

-77-

特開昭56-10180(20)

10.1g (0.02モル)を水酢酸80ml中で2.0分
間加熱還流する。溶媒ジイソプロピルエーテル
約150mlを加えることにより完全に析晶させ、
室温でさらに1時間攪拌し、そしてろ過すると
白色結晶(m.p. 258~260℃(分解))が得られ
る。

実施例2 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-フェニルイミノ-4-チア
ゾリン

a) メタノール200ml中4-(4-クロロ-3-
ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メ
チル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭
化水素酸塩 9.8g (0.02モル)の除濁物にトリエ
テルアミン10mlを加える。約20~30℃で5
時間攪拌したのち減圧下で溶媒を除去する。残
留物を水100ml中で2時間攪拌し、そして結晶

-76-

モイルフェニル)-3-メチル-2-フェニル
イミノチアゾリジン-4-オール 8.52g (0.02
モル)をメタノール125ml中でエーテル性塩酸溶
液を用いて酸性にし、そして溶媒を留去する。
残留物を水酢酸100ml中で1時間加熱還流し、
溶媒を留去し、そして残留物を酢酸エステル下で
結晶化せしめる。無色結晶[m.p. 228~231℃
(分解)、エタノールから]。

c) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-フェニル
イミノ-4-チアゾリン 8.9g (0.02モル)をメ
タノール150ml中で中和のエーテル性塩化水素
酸液を用いて酸性にし、溶媒を留去し、そして
残留物をエタノールから再結晶する。m.p. 229
~233℃(分解)。

実施例4 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-メチ

-78-

ル-2-フェニルイミノ-4-チア
ゾリンメタンスルホン酸塩

上記表題の化合物は実施例3a)に記載された
ようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-
フェニルイミノ-4-チアゾリンおよびメタン
スルホン酸0.2モルから得られる。無色結晶
(m.p. 198~199℃)。

実施例5 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-フェニルイミノ-4-チア
ゾリンp-トルエンスルホン酸塩

上記表題の化合物は実施例3a)に記載された
ようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-
フェニルイミノ-4-チアゾリンおよびp-ト
ルエンスルホン酸0.2モルから得られる。無

-79-

上記表題の化合物は実施例2a)に記載された
ようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-
(2-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾ
リン臭化水素酸塩をメタノール中でトリエタ
ルアミンと反応させることにより得られる。無色
結晶(メタノール-酢酸エステルから、m.p.
158~162℃)。

実施例8 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-2-(4-
フルオロフェニルイミノ)-3-
メチル-4-チアゾリン臭化水素酸
塩

a) 上記の臭化化合物は実施例1a)に記載されたよ
うにして2-プロモ-4'-クロロ-3'-ジメチル
スルファモイル-アセトフェノンおよび1-(4-
フルオロフェニル)-3-メチルチオ尿素か

-81-

色結晶(m.p. 196℃)。

実施例6 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-(2-メチルフェニル
-イミノ)-4-チアゾリン臭化水
素酸塩

上記表題の化合物は実施例1b)に記載されたよ
うにして4-(4-クロロ-3-ジメチルスル
ファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-
メチルフェニル-イミノ)-チアゾリン-
4-オール臭化水素酸塩から出発し、そして分
離した難溶性の結晶を重蒸で水酢酸から分別す
ることにより得られる。無色結晶(m.p. 256℃)。

実施例7 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-(2-メチルフェニル-イ
ミノ)-4-チアゾリン

-80-

ら得られる。無色の結晶(m.p. 251~253℃
(分解))。

b) 上記の臭化化合物は実施例1b)に記載され
たようにして4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-(4-フルオ
ロフェニル-イミノ)-チアゾリン-4-オ
ール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶(m.p.
252℃)。

実施例9 4-(4-クロロ-3-ジメチルスル
ファモイルフェニル)-2-(4-フ
ルオロフェニル-イミノ)-3-メ
チル-4-チアゾリン

上記表題の化合物は実施例2a)に記載された
ようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-(4-フルオ
ロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チア
ゾリン臭化水素酸塩から得られる。無色ないし

-82-

淡黄色の結晶 (m.p. 144~145℃)。

実施例 10 2-(4-ジエチルアミノフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記表題の化合物は実施例 1b) に記載されたようにして 2-(4-ジエチルアミノフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-チアゾリン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。水酢酸中で加熱したのち容積 30 cc まで濃縮を留去し、そしてジイソプロピルエーテル 150 cc を用いて所望の生成物を沈殿させる。無色結晶 [m.p. 257℃ (分解)]。

実施例 11 2-(4-ジエチルアミノフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ

-83-

メチルスルファモイルアセトフェノンおよび 1-(2-クロロフェニル)-3-メチルチオ尿素から得られる。加熱蒸留したのち冷却し、5 倍容積のジイソプロピルエーテルを加え室温で 2 時間撹拌し、そして結晶を分別する (m.p. 246~248℃)。

b) 上記の表題化合物は実施例 1b) に記載されたようにして 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶 (m.p. 248℃)。

実施例 13 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

a) 上記の表題化合物は実施例 2a) に記載され

-85-

特開昭 56-10180 (22)

-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン

上記表題の化合物は実施例 2a) に記載されたようにしてメタノール中の 2-(4-ジエチルアミノフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩およびトリエチルアミンから室温で得られる (m.p. 184~185℃)。

実施例 12 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩

a) 上記の表題化合物は実施例 1a) に記載されたようにして 2-プロモ-4'-クロロ-3'-ジ

-84-

たようにして上記表題の化合物の臭化水素酸塩およびトリエチルアミンから得られる。無色結晶 [m.p. 152~154° (エタノールから)]。

b) 上記の表題化合物は実施例 2b) と同様に 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリン-4-オールを水酢酸中で 20 分間煮沸し、つぎに同様に後処理することにより得られる。m.p. 155~157℃ (エタノールから)。

c) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリン-4-オール臭化水素酸塩 1.08 g をメタノール 100 cc およびトリエチルアミン 10 cc の混合物中で 30 分間加熱蒸流し、つぎに同量の水に注ぐ。室温で約 2 時間撹拌し、結晶を分別し、そしてエタ

-86-

ノールから再結晶する。m.p. 153~156℃。

実施例 14 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-
(4-メトキシフェニル-イミノ)-
3-メチル-4-チアゾリン臭
化水素酸塩

実施例 1b)に記載されたようにして4-(4-
クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-
メトキシフェニル-イミノ)-
3-メチルチアゾリン-4-オール臭化水
素酸塩から得られる。水酢酸を留去したのち残
留物をアセトンとともに数回煮沸して抽出し、
そして結晶を分別する。m.p. 240~241°(分解)。

実施例 15 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-
(4-メトキシフェニル-イミノ)-
3-メチル-4-チアゾリン

-87-

スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-(4-トリフルオロ
メチルフェニル-イミノ)-4-
チアゾリン

上記表題の化合物は実施例 2a)に記載された
ようにして、実施例 16の表題化合物の臭化水
素酸塩およびトリエチルアミンから得られる
(m.p. 147~151℃)。

実施例 18 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-(2,4-ジメチルフ
エニル-イミノ)-4-チアゾリ
ン臭化水素酸塩

a) 上記の表題化合物は実施例 1a)に記載され
たようにして、2-ブロモ-4'-クロロ-3'-
ジメチルスルファモイルアセトフェノンおよび
1-(2,4-ジメチルフエニル)-3-メチル

-88-

特開昭56-10180(23)

上記表題の化合物は実施例 2a)に記載された
ようにして、エタノール中の上記表題化合物の
臭化水素酸塩(実施例 14参照)およびトリエ
チルアミンから得られる。無色結晶(m.p. 198
~199℃)。

実施例 16 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-(4-トリフルオロ
メチルフェニル-イミノ)-4-
チアゾリン臭化水素酸塩

上記表題の化合物は実施例 1b)に記載された
ようにして4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(4-
トリフルオロメチルフェニル-イミノ)-チ
アゾリン-4-オール臭化水素酸塩から得ら
れる。無色結晶(m.p. 228℃)。

実施例 17 4-(4-クロロ-3-ジメチル

-89-

チオ尿素から得られる。精製を除去したのち残
留物をアセトン100cc中で加熱溶解し、その混
合物を室温まで冷却し、そして結晶を分別する
(m.p. 262~264℃(分解))。

b) 上記の表題化合物は実施例 1b)に記載され
たようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-
(2,4-ジメチルフエニル-イミノ)-チア
ゾリン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。
無色結晶(m.p. 264℃、水酢酸から)。

実施例 19 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-(2,4-ジメチルフ
エニル-イミノ)-4-チアゾリ
ン

上記の表題化合物は実施例 2a)に記載された
ようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチル

-90-

スルファモイルフエニル)-3-メチル-2-(2,4-ジメチルフエニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる。無色結晶(m.p. 152~154℃)。

実施例20 2-(4-クロロ-2-メチルフエニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例1b)に記載されたようにして、2-(4-クロロ-3-メチルフエニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-3-メチルチアゾリン-4-オール臭化水素酸塩を水酢酸中で煮沸し、つぎにジエチルエーテルを用いて沈澱せしめることにより得られる。水酢酸から再結晶すると無色結晶(m.p. 231℃(分解))

- 91 -

a) 上記の表題化合物は実施例1a)に記載されたようにして、2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノンおよび(4-クロロフェニル)-3-メチルチオ尿素から得られる。無色結晶(m.p. 244~246℃(分解))。

b) 上記の表題化合物は実施例1b)と同様にして2-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-2-(4-クロロフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリン-4-オール臭化水素酸塩を水酢酸中で2時間煮沸することにより得られる(m.p. 246℃(分解))。

実施例23 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-2-(4-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載された

が得られる。

実施例21 2-(4-クロロ-2-メチルフエニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-3-メチル-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載されたようにして、2-(4-クロロ-3-メチルフエニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩およびトリエチルアミンから得られる。(m.p. 137~141℃)

実施例22 2-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-2-(4-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩

- 92 -

ようにして、表題化合物の臭化水素酸塩(実施例22参照)およびトリエチルアミンから得られる。無色結晶(m.p. 184℃)。

実施例24 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-3-メチル-2-(2,5-ジメチルフエニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例1b)に記載されたようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフエニル)-3-メチル-2-(2,5-ジメチルフエニル-イミノ)-チアゾリン-4-オール臭化水素酸塩を水酢酸中で2時間煮沸し、そして重塩で結晶を分別することにより得られる。無色結晶(m.p. 256℃(分解)、水酢酸から)。

実施例25 4-(4-クロロ-3-ジメチル

- 94 -

- 93 -

スルファモイルフェニル) - 3 -
メチル - 2 - (2,3 - ジメチル
フェニル - イミノ) - 4 - テアゾリ
ン

上記の表題化合物は実施例 2a) に記載された
ようにして、メタノール中の 4 - (4 - クロロ -
3 - ジメチルスルファモイルフェニル) - 3 -
メチル - 2 - (2,3 - ジメチルフェニル - イミ
ノ) - 4 - テアゾリン臭化水素酸塩およびトリ
エチルアミンから得られる (m.p. 226°C)。

実施例 26 2 - (3 - クロロ - 2 - メチル
フェニル - イミノ) - 4 - (4 - ク
ロロ - 3 - ジメチルスルファモイ
ルフエニル) - 3 - メチル - 4 -
テアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例 1b) に記載された
ようにして、2 - (3 - クロロ - 2 - メチル
フェニル - イミノ) - 4 - (4 - クロロ - 3 -

- 95 -

に 20 倍メタノール性アンモニア溶液でアルカ
リ性にし、そして実施例 2a) と同様に後処理す
る。無色結晶 (m.p. 144~146°C)。

実施例 28 2 - (4 - クロロ - 2 - メトキシ
フェニル - イミノ) - 4 - (4 -
クロロ - 3 - ジメチルスルファモ
イルフェニル) - 3 - メチル - 4 -
テアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例 1b) に記載された
ようにして 2 - (4 - クロロ - 2 - メトキシ
フェニル - イミノ) - 4 - (4 - クロロ - 3 - ジ
メチルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル
テアゾリジン - 4 - オール臭化水素酸塩から酸
中で 30 分間煮沸し、つぎに濃度を留去し、
残留物を酢酸エステルまたはジイソプロピルエ
ーテルで処理し、そして固体分を過濾すること
により得られる (m.p. 244°C (分解))。

- 97 -

特開昭 56 - 10180 (25)

フェニル - イミノ) - 4 - (4 - クロロ - 3 - ジ
メチルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル
テアゾリジン - 4 - オール臭化水素酸塩を氷酢
酸中で 20 分間加熱還流するか、またはプロピ
オン酸中 110°C で 45 分間加熱することにより
得られる。無色結晶 (m.p. 226~228°C (分解))。
実施例 27 2 - (3 - クロロ - 2 - メチル
フェニル - イミノ) - 4 - (4 - ク
ロロ - 3 - ジメチルスルファモイ
ルフエニル) - 3 - メチル - 4 -
テアゾリン

上記の表題化合物は実施例 2a) に記載された
ようにして 2 - (3 - クロロ - 2 - メチル
フェニル - イミノ) - 4 - (4 - クロロ - 3 - ジ
メチルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル -
4 - テアゾリン臭化水素酸塩から得られるが、
ただしこの場合にはトリエチルアミンの代わり

- 96 -

実施例 29 2 - (4 - クロロ - 2 - メトキシ
フェニル - イミノ) - 4 - (4 -
クロロ - 3 - ジメチルスルファモ
イルフェニル) - 3 - メチル - 4 -
テアゾリン

上記の表題化合物は実施例 2a) に記載された
ようにして 2 - (4 - クロロ - 2 - メトキシ
フェニル - イミノ) - 4 - (4 - クロロ - 3 - ジ
メチルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル
テアゾリジン臭化水素酸塩から得られる。
無色結晶 (m.p. 148~150°C)。

実施例 30 4 - (4 - クロロ - 3 - ジメチ
ルスルファモイルフェニル) - 3 -
メチル - 2 - (3,4 - メチレンジ
オキシフェニル - イミノ) - 4 -
テアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例 1b) に記載された

- 98 -

ようにして4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶(m.p. 250~252℃(分解))。

実施例31 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例27に記載されたようにして4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる。m.p. 171~173℃の結晶。

実施例32 2-(3,4-エチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる。無色結晶(m.p. 200~203℃)。

実施例33 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例34 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例35 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例36 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

-101-

特開56-10180(25)

実施例37 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例38 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例39 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例40 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例41 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例42 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

実施例43 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から水酢酸中で30分間煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルで沈澱せしめることにより得られる(m.p. 246℃)。

-102-

は

b) 上記の表題化合物は酢酸エステル 100 ml / トルエン 50 ml および pH 8~8.5 の水性炭酸水素ナトリウム溶液 100 ml の混合物中で攪拌することにより得られる。4 時間後に有機相を分離し、有機相を水流真空下で留去し、そして残留物をジイソプロピルエーテルまたは水で処理し、ついで結晶を析出する (m.p. 119~122℃)。

実施例 36 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-
(2,4-ジクロロ-5-メチルフェ
ニル-イミノ)-3-メチル-
4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物はアセトン 140 ml 中で 2-
ブromo-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモ
イルアセトフェノン 0.02 モルを 1-(2,4-
ジクロロ-5-メチル)-3-メチルチオ尿素

-103-

3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-
(2-メチルフェニル-イミノ)-チアゾリジ
ン-4-オール臭化水素酸塩から得られる (m.p.
281~282℃ (分解))。

実施例 38 3-エチル-4-(4-クロロ-
3-ジメチルスルファモイルフェ
ニル)-2-(2-メチルフェ
ニル-イミノ)-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例 2a) に記載された
ようにして 3-エチル-4-(4-クロロ-3-
ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-
メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン
臭化水素酸塩から得られる。無色結晶 (m.p.
164~166℃)。

実施例 39 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-
フェニルイミノ-3-プロピル-

-106-

特開昭 56-10180 (27)

0.02 モルと反応させることにより得られる。

室温で 16 時間攪拌し、室温冷却後付して 6
時間加熱処理し、そして室温で一晩放置したの
ち分離した結晶を析出する (m.p. 242℃ (分解))。

実施例 37 3-エチル-4-(4-クロロ-
3-ジメチルスルファモイルフェ
ニル)-2-(2-メチルフェ
ニル-イミノ)-4-チアゾリン臭
化水素酸塩

a) 上記の表題化合物は実施例 1a) に記載され
たようにして 2-ブromo-4'-クロロ-3'-ジ
メチルスルファモイルアセトフェノンおよび 3-
エチル-1-(2-メチルフェニル)-チオ
尿素から得られる。無色結晶 (m.p. 280~282
℃ (分解))。

b) 上記の表題化合物は実施例 1b) に記載され
たようにして 3-エチル-4-(4-クロロ-

-104-

4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例 1b) に記載され
たようにして 4-(4-クロロ-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ
-3-プロピルチアゾリジン-4-オール臭化
水素酸塩から得られる。無色結晶 (m.p. 225℃
(分解))。

実施例 40 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
シクロプロピル-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸
塩

a) 上記の表題化合物は実施例 1a) に記載され
たようにして、1-シクロプロピル-3-フェ
ニルチオ尿素および 2-ブromo-4'-クロロ-
3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン
からエタノール 200 ml 中室温で 48 時間攪拌し、

-106-

つぎに重炭酸ナトリウムを付して2時間煮沸し、濃硫酸を留去し、そしてジイソプロピルエーテルまたは酢酸エーテルに懸濁したのち結晶を析出することにより得られる。無色結晶〔m.p. 260~262℃(分解)〕。

b) 上記の表題化合物は実施例1b)と同様にして4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロプロピル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶〔m.p. 259~264℃(分解)〕。

実施例41 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロプロピル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載されたようにして4-(4-クロロ-3-ジメチルス

-107-

ロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)または35b)に記載されたようにして3-第2級ブチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる。無色結晶〔m.p. 138℃〕。

実施例44 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ロ-ヘキシル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物はa)実施例1a)に記載されたようにして2-ブromo-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノンおよび3-ロ-ヘキシル-1-フェニルチオ尿素から得られるか、またはb)実施例1b)に記載された

-109-

特開昭56-10180(23)

ルファモイルフェニル)-3-シクロプロピル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる〔m.p. 156~159℃〕。

実施例42 3-第2級ブチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例1a)に記載されたようにして2-bromo-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノンおよび3-第2級ブチル-1-フェニルチオ尿素から得られるか、または実施例1b)と同様にして3-第2級ブチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノチアゾリン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶〔m.p. 250℃(分解)〕。

実施例43 3-第2級ブチル-4-(4-ク

-108-

ロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ロ-ヘキシル-2-フェニルイミノチアゾリン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶〔m.p. 234℃(分解)〕。

実施例45 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ロ-ヘキシル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載されたようにして4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ロ-ヘキシル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる〔m.p. 86℃〕。

実施例46 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-フェニルイ

-110-

イノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例1b)に記載されたようにして4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-フェニルイミノチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶(m.p. 236℃)。

実施例47 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)または35b)に記載されたようにして、4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる。無色結晶

-111-

フェニル)-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載されたようにして3-ロ-ブチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩から得られる。結晶(m.p. 104℃)。

実施例50 4-(3-ジエチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩

上記の表題化合物はエタノール120ml中4-(3-ジエチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノチアゾリジン-4-オール0.2モルの懸濁物を

-113-

(m.p. 148℃)。

実施例48 3-ロ-ブチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物はa)実施例1a)に記載されたようにして3-ロ-ブチル-1-フェニルチオ尿素および2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノンから得られるか、またはb)3-ロ-ブチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無色の結晶(m.p. 258℃)。

実施例49 3-ロ-ブチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイル

-112-

エーテル性塩酸溶液で酸性にしたのち2時間煮沸することにより得られる。濾液を留去し、そして残留物をジイソプロピルエーテル下で結晶化せしめる。無色結晶(m.p. 222℃, エタノール/エーテルから)。

実施例51 4-(3-ジエチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-2-(4-クロロフェニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物はa)実施例1a)に記載されたようにして3'-ジエチルスルファモイル-2-ブロモ-4'-クロロ-アセトフェノンをおよび1-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオ尿素から得られるか、またはb)実施例1b)と同様にして4-(3-ジエチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル

-114-

エル-イミノ)-3-メチルチアゾリジン-4-
-オール臭化水素酸塩を氷酢酸中で2時間煮沸
し、そして残渣細晶を伊過することにより得ら
れる〔m.p. 207℃(分解)〕。

実施例52 4-(3-ジエチルスルファモイ
ル-4-クロロフェニル)-2-
(4-クロロフェニル-イミノ)-
-3-メチル-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載された
ようにして対応する臭化水素酸塩(実施例51
参照)から得られる。無色結晶(m.p. 198℃)。

実施例53 4-(3-ジエチルスルファモイ
ル-4-クロロフェニル)-3-
メチル-2-(2-メチルフェニ
ル-イミノ)-4-チアゾリン臭
化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例51b)に記載され

-115-

ようにして4-(3-N-ブチル-N-メチル
スルファモイル-4-クロロフェニル)-3-
メチル-2-フェニルイミノチアゾリジン-4-
-オールから得られる。無色結晶(m.p. 98~
100℃)。

実施例56 4-(3-N-ブチル-N-メチ
ルスルファモイル-4-クロロフ
エニル)-3-メチル-2-フェ
ニルイミノ-4-チアゾリン塩酸
塩

上記の表題化合物は実施例3a)に記載された
ようにして実施例55のチアゾリンから得られ
る。無色結晶〔m.p. 84~87℃(分解)〕。

実施例57 4-(4-クロロ-3-ジプロピ
ルスルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-(2-メチルフェ
ニル-イミノ)-4-チアゾリン

-117-

特開昭56-10180(30)

たようにして、4-(3-ジメチルスルファモ
イル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-
(2-メチルフェニル-イミノ)-チアゾリ
ジン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。
無色結晶(m.p. 258℃(分解))。

実施例54 4-(3-ジエチルスルファモイ
ル-4-クロロフェニル)-3-
メチル-2-(2-メチルフェ
ニル-イミノ)-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載された
ようにして対応する臭化水素酸塩(実施例53
参照)から得られる。無色結晶(m.p. 166℃)。

実施例55 4-(3-N-ブチル-N-メチ
ルスルファモイル-4-クロロフ
エニル)-3-メチル-2-フェ
ニルイミノ-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2b)に記載された

-116-

臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例1b)に記載された
ようにして4-(4-クロロ-3-ジプロピ
ルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-
(2-メチルフェニル)-チアゾリジン-4-
-オール臭化水素酸塩を氷酢酸中で2時間煮沸す
ることにより得られる。残渣し、残渣物に水を
加え、そして結晶を伊別する(m.p. 218~220℃)。

実施例58 4-(4-クロロ-3-ジプロピ
ルスルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-(2-メチルフェ
ニル-イミノ)-4-チアゾリン

上記の表題化合物は実施例2a)に記載された
ようにして対応する臭化水素酸塩(実施例57
参照)およびトリエチルアミンから得られる。
無色結晶(m.p. 114~116℃)。

実施例59 4-(4-クロロ-3-ジプロピ

-118-

ルスルファモイルフェニル) - 3
 - メチル - 2 - (2,4 - ジメチル
 フェニル - イミノ) - 4 - テアゾ
 リン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例 51b) に記載され
 たようにして 4 - (4 - クロロ - ジプロピル
 スルファモイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - (2,4
 - ジメチルフェニル) - テアゾリジン - 4 - オ
 ール臭化水素酸塩から得られる。無色結晶(m.p.
 239~241°C(分解))。

実施例 60 4 - (4 - クロロ - 3 - ジプロピ
 ルスルファモイルフェニル) - 3
 - メチル - 2 - (2,4 - ジメチル
 フェニル - イミノ) - 4 - テアゾ
 リン

上記の表題化合物は実施例 2a) に記載され
 たようにして対応する臭化水素酸塩(実施例 59

-111-

ルスルファモイルフェニル) - 3
 - メチル - 2 - (2,3 - ジメチル
 フェニル - イミノ) - 4 - テアゾ
 リン

上記の表題化合物は実施例 2a) に記載され
 たようにして表題化合物の臭化水素酸塩(実施例
 61 参照)から得られる。無色結晶(m.p. 184
 ~187°C)。

実施例 63 2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメト
 キシフェニル - イミノ) - 4 - (4
 - クロロ - 3 - ジプロピルスル
 ファモイルフェニル) - 3 - メチル
 - 4 - テアゾリン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例 1b) に記載され
 たようにして 2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメト
 キシフェニル - イミノ) - 4 - (4 - クロロ - 3
 - ジプロピルスルファモイルフェニル) - 3 -

-121-

特開 56-10180(3)

参照) から得られる。無色結晶(m.p. 139~
 141°C)。

実施例 61 4 - (4 - クロロ - 3 - ジプロピ
 ルスルファモイルフェニル) - 3
 - メチル - 2 - (2,3 - ジメチル
 フェニル - イミノ) - 4 - テアゾ
 リン臭化水素酸塩

上記の表題化合物は実施例 1b) に記載され
 たようにして 4 - (4 - クロロ - 3 - ジプロピ
 ルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル - 2 -
 (2,3 - ジメチルフェニル - イミノ) - テアゾ
 リジン - 4 - オール臭化水素酸塩から水酢酸中
 で遊離し、つぎに蒸発させ、そして粘着性残
 留物を水で結晶化させることにより得られる。メ
 タノール - エーテルから無色の結晶(m.p. 210
 ~212°C)。

実施例 62 4 - (4 - クロロ - 3 - ジプロピ

-120-

メチルテアゾリジン - 4 - オール臭化水素酸塩
 から水酢酸中で煮沸し、そして溶媒を留去した
 のち残留物を水とともに攪拌することにより得
 られる。無定形のガラス状固体分(m.p. 130
 ~150°C)。

実施例 64 2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメト
 キシフェニル - イミノ) - 4 - (4
 - クロロ - 3 - ジプロピルスル
 ファモイルフェニル) - 3 - メチル
 - 4 - テアゾリン

上記の表題化合物は実施例 2a) に記載され
 たようにして対応する臭化水素酸塩から得られる。
 無色結晶(m.p. 173~175°C)。

実施例 65 4 - (4 - クロロ - 3 - ジプロピ
 ルスルファモイルフェニル)
 - 3 - メチル - 2 - フェニル - イ
 ミノ - 4 - テアゾリン

-122-

上記の誘導化合物は実施例 2b) に記載されたようにして 4 - (4 - クロロ - 3 - 3 - モルホリノスルホニルフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - テアゾリジン - 4 - オールから水酢酸中で煮沸し、そしてジイソプロピルエーテルを用いて析出させることにより得られる (m.p. 212~214℃)。

実施例 66 4 - [4 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ビペラジニルスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリジン]

上記の誘導化合物は実施例 2b) に記載されたようにして 4 - (4 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ビペラジニルスルホニル) - フェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - テアゾリジン - 4 - オールから水酢酸とともに煮沸し、つ

-123-

置換されたテアゾリジン - 4 - オール誘導体Ⅱからつぎの実施例に示された式 I のテアゾリンが得られる。

実施例 68

4 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロピルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリン (m.p. 176℃)。

実施例 69

4 - (4 - クロロ - 3 - シクロヘキシルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリン (分解点 143℃)。

実施例 70

4 - [4 - クロロ - 3 - 4 - メチルベンジルスルファモイル] - フェニル - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリン (m.p. 164~169℃)。

実施例 71

-125-

特開昭56-10180(32)

ぎに溶解を留置することにより得られる。残留物に水を加え、そして2N水酸化ナトリウムを用いてpH13に調節する。結晶を濾別し、そしてイソプロパノールから再結晶する (m.p. 156~158℃)。

実施例 67 4 - [4 - クロロ - 3 - (3,5 - ジメチルモルホリノ - 3 - スルホニル) - フェニル] - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリン

上記の誘導化合物は実施例 2b) に記載されたようにして 4 - (4 - クロロ - 3 - (3,5 - ジメチルモルホリノ - 3 - スルホニル) - フェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリンから得られる。無色結晶 (m.p. 190~192° (エタノールから))。

実施例 2b) に記載されたようにして対応する

-126-

4 - (4 - クロロ - 3 - n - プロピルスルファモイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリン (m.p. 157~160℃)。

実施例 72

4 - [4 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンジルスルファモイル) - フェニル] - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリン (m.p. 246~247℃)。

実施例 73

4 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニルイミノ - 4 - テアゾリン (m.p. 170~173℃)。

実施例 1b) に記載されたようにして対応する置換されたテアゾリジン - 4 - オール誘導体Ⅱからつぎの実施例に示された式 I のテアゾリン誘導体得られる。

実施例 74

-126-

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3,5-ジメチル-2-フェニル-イミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(分解点219℃)。

実施例 75

4-(4-ブromo-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 273℃)。

実施例 76

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 294° (分解下))。

実施例 77

2-(3,4-エチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭

-127-

ニル)-2-(4-イソプロピルフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 276~278℃(分解))。

実施例 82

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-5-メチル-2-(2,5-ジメチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 240℃(分解))。

実施例 83

2-(2-クロロフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 245~247℃)。

実施例 84

2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン

-128-

臭化水素酸塩(m.p. 265℃(分解下))。

実施例 78

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 275℃(分解下))。

実施例 79

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 277~280℃(分解下))。

実施例 80

3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 241℃(分解))。

実施例 81

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ

-129-

ニル)-2-(4-イソプロピルフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 234~237℃(分解))。

実施例 85

2-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 278~279℃(分解))。

実施例 86

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-5-メチル-2-(3-ジメチルアミノフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 258~260℃(分解))。

実施例 87

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2,4-ジメチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 255~258℃(分解))。

実施例 88

-130-

2-(2-エトキシ-5-メチルフエニルイミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 227~230℃)。

実施例 89

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-メトキシ-4,5-ジメチルフエニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 257~260℃)。

実施例 90

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフエニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 217℃(分解))。

実施例 91

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル-イミノ)-

-131-

クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 257℃)。

実施例 95

4-(3-ベンジルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(分解点152℃)。

実施例 96

4-(3-*n*-ベンジル-*n*-メチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(分解点165℃, エタノールから)。

実施例 97

4-(4-クロロ-3-(2,4-ジメトキシベンジルスルファモイル)-フェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(分解点158℃)。

実施例 98

-133-

3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩。

実施例 92

3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルフエニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 268℃(分解))。

実施例 93

2-(4-エトキシフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 263℃(分解))。

実施例3b)および50に記載されたようにして一般式Ⅱの対応する置換されたチアゾリジン-4-オール誘導体からつぎの実施例に示された式Ⅰのチアゾリン誘導体を得られる。

実施例 94

4-(3-*n*-ブチルスルファモイル-4-

-132-

4-(3-(2-クロロベンジルスルファモイル)-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 264℃)。

実施例 99

4-(4-クロロ-3-シクロペンチルスルファモイル-フェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 257℃(分解))。

実施例 100

4-(3-エチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 240~241℃(分解))。

実施例 101

4-(4-クロロ-3-(4-メトキシベンジルスルファモイル)-フェニル)-3-メチル-

-134-

ル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(分解点153~157℃)。

実施例 102

4-(4-クロロ-3-(3,5-ジメチル-1-ピペリジルスルホニル)-フェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 198℃)。

実施例 103

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メチルフェニルイミノ)-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 278℃(分解))。

実施例 104 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(4-メチルフェニルイミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩
4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ

-156-

(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(分解点178℃)。

実施例 107

4-(4-クロロ-3-メチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2,5-ジメチルフェニルイミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 270°(分解下))。

実施例 108

4-[4-クロロ-3-(1-ピペリジニルスルホニル)-フェニル]-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 187~191℃)。

実施例 109

4-[4-クロロ-3-(1-ピロリジニルスルホニル)-フェニル]-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p.

-157-

特開昭56-10180(35)

ニル)-3-メチル-2-(4-メチルフェニルイミノ)-チアゾリン-4-オール臭化水素酸塩0.02モル(9.8g)をエタノール120ml中で2時間攪拌煮沸する。室温まで冷却したのちジイソプロピルエーテル200mlを加え、そして結晶を分別する(m.p. 265℃(分解))。

実施例 104に記載されたようにして一般式Ⅳの対応する置換されたチアゾリン-4-オール誘導体からつぎの実施例に示された式Ⅰのチアゾリン誘導体を得られる。

実施例 105

2-(2-エチルフェニルイミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(分解点176℃)。

実施例 106

2-(2-エチルフェニルイミノ)-4-

-158-

162℃(分解))。

実施例 110

4-[4-クロロ-3-(1-ノドデシルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 128℃(分解))。

実施例 111

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-3-プロピル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 198℃(分解))。

実施例 112

3-アリル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 248~252℃(分解))。

実施例 115

-159-

3-第2級ブチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 265~268℃(分解)]。

実施例 114

4-(4-クロロ-3-(1-n-ヘキシルスルファモイル)-フェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩[m.p. 177~182℃(分解)]。

実施例 115

2-(4-ジエチルアミノフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(分解点180℃以下)。

式Iの化合物の酸付加塩から実施例2a, 27および35b)に記載されたようにして塩基を作成させることにより、つぎの実施例に示された

-139-

ニル)-3-メチル-2-(4-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン(m.p. 267℃)。

実施例 120

4-(4-クロロ-3-(1-ピペリジルスルホニル)-フェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン(m.p. 189~193℃)。

実施例 121

4-(4-クロロ-3-(1-ピロリジルスルホニル)-フェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン(m.p. 191~194℃)。

実施例 122

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-3-プロピル-4-チアゾリン(m.p. 165~170℃)。

実施例 123

-141-

式Iの塩基性化合物が得られる。

実施例 116

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3,5-ジメチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン(分解点117℃以下)

実施例 117

4-(4-ブromo-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン[m.p. 197℃(アルコールから)]。

実施例 118

2-(2-エチルフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン(m.p. 161~168℃)。

実施例 119

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ

-140-

3-第2級ブチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン(m.p. 80℃)。

実施例 124

4-[3-(1-ブチルスルファモイル)-4-クロロフェニル]-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン(m.p. 130~135℃)。

実施例 125

4-(3-ジエチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン(m.p. 173~175℃)。

実施例 126

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン(m.p. 187~189℃)。

実施例 127

-142-

2-(5,4-エチレンジオキシフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン
(m.p. 247~249℃)。

実施例 128

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン
(m.p. 187~189℃)。

実施例 129

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン(m.p. 210~214℃)。

実施例 130

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-フルオロフェニルイミノ)

-143-

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3-ジメチルアミノフェニル-イミノ)-4-チアゾリン(m.p. 154~140℃)。

実施例 135

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2,4-ジメチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン(m.p. 270~275℃)。

実施例 136

2-(2-エトキシ-3-メチルフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン
(m.p. 194~197℃)。

実施例 137 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノチアゾリジ

-144-

-3-メチル-4-チアゾリン(m.p. 254~256℃)。

実施例 131

2-(4-エトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-4-チアゾリン(m.p. 235℃)。

実施例 132

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン[m.p. 193~194℃(メタノールから)]。

実施例 133

2-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン(m.p. 204~206℃)。

実施例 134

-144-

シ-4-オール臭化水素酸塩

アセトン40cc中2-プロモ-4'-クロロ-3'-クロロスルホニルアセトフェノン6.64g(0.02モル)の溶液に3-メチル-1-フェニルチオ尿素の溶液を攪拌下に加えると温度に加熱したのち結晶性の誘導化合物が晶出する。室温でさらに4時間攪拌し、つぎにその反応混合物を0℃に冷却し、そして無色の結晶を分別する。①220℃で分解し、再び固化する。②m.p. 264~265℃(分解)。

実施例 137に記載されたようにして式Ⅱ(ただし式中、Rはヘロゲンである)の対応する置換された化合物および式Ⅲのチオ尿素から、たとえばつぎの式Ⅲ(ただし式中、Rはヘロゲンである)の化合物が得られる。

α) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル

-144-

-イミノ)-3-メチルチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩。

b) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩 (m.p. 256~258℃ (分解))。

c) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニル^{フェニル})-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩。

d) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-(2,4-ジメチルフェニル-イミノ)-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩。

e) 3-エチル-4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(2-メチル

-147-

フェニル-イミノ)-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩。

f) 2-(2,4-ジエチルフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチルチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩。

g) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(4-クロロフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩。

h) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩。

実施例138 4-(4-クロロ-3-メチルスルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-

-148-

3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩

4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチルチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩 10.6g (0.02モル) を 40g 水性メチルアミン 100cc 及びメタノール 150cc の混合物に加え、そして室温で 20 時間撹拌する。溶液を留去し、残留物をエタノール 100cc に溶解し、メタノール性またはエタノール性塩化水素溶液で酸性にし、そして 2 時間加熱還流する。溶液を留去し、エーテル、酢酸エステルまたはジイソプロピルエーテル下で残留物を結晶化させ、そして結晶を分別する (m.p. 257℃ (分解)、イソプロパノールから)。

実施例138に記載されたようにして式3(ただし式中、Rはヘロゲンである)の対応する置

-149-

換された化合物から対応する置換されたアミン HNR₂ またはアンモニアとの反応により、たとえばつきに記載された式1の化合物が得られる。

実施例 139

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-4-チアゾリン塩酸塩 (m.p. 267℃ (分解))。

実施例 140

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩 (m.p. 242℃ (分解)、メタノールから)。

実施例 141

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩 (m.p. 228~

-150-

231℃(分解))。

実施例 142

4-(3-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(102℃以下で分解)。

実施例 143

4-[4-クロロ-3-(1-ヘキシルスルファモイル)-フェニル]-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(98℃以下で分解)。

実施例 144

4-(3-ベンジルスルファモイル-4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(分解点135℃以下)。

実施例 50 に記載されたようにして式 I の塩

-151-

実施例 149

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 276℃)。

実施例 150

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリンアジドスルホン酸塩(m.p. 296~298℃)。

実施例 151 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2,4-ジメチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩

2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン 3.41g(0.01モル)

-153-

特開昭56-10180(C39)

毒性化合物に式 RA のプロトン酸を作用させるとにより、さらにつぎの実施例に記載された式 I の鹽付加塩が得られる。

実施例 146

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 222℃)。

実施例 147

4-(4-クロロ-3-ロ-プロピルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 259℃)。

実施例 148

4-[4-クロロ-3-(4-メチルベンジルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン塩酸塩(m.p. 92~100℃)。

-154-

を水酢酸 60cc 中 3-メチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-チオ尿素 1.85g(0.01モル)の溶液に加え、そして室温で 20 分間撹拌する。つぎに氷浴冷却器を付して 20 分間煮沸し、冷却し、その反応混合物に酢酸エステルまたはジイソプロピルエーテル 60cc を加え、そして結晶を分別する(m.p. 260~264℃(分解))。

実施例 152 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩

4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノチアゾリン-4-オール臭化水素酸塩 2.5g(50ミリモル)を前もつて 220℃に加熱したマントル中で真空(0.1トル)下に五酸化燐上で急速に加熱する。その物質は水が解裂するために発

-155-

泡して融解し、反応終了後元だちに固化して再び結晶化する。淡黄色結晶(m.p. 264℃)。

実施例152に記載されたようにして一般式Ⅱの対応する置換されたチアゾリン-4-オール誘導体から、たとえば下記の式Ⅱのチアゾリン誘導体が得られる。

- a) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩。
- b) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-5-メチル-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 250℃(分解)]。
- c) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭

-145-

- h) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩。

実施例153 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン

40g水性ジメチルアミン溶液5ml(約0.05モル)およびメタノール(またはエタノール)50mlの混合物に外部から冷却しながら攪拌下で4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩4.8g(0.01モル)をその温度ができるだけ35℃を越えないように少量ずつ加える。室温で14時間攪拌し、水減真空下で溶媒を留去し、残留物に水50mlを

-157-

化水素酸塩。

- d) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-5-メチル-2-(2,4-ジメチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩。
- e) 3-エチル-4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(2-メチルフェニルイミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩。
- f) 2-(2,4-ジエチルフェニル-イミノ)-4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩。
- g) 4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-2-(4-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩。

-146-

加えて磁気的攪拌下で結晶化せしめる。無色結晶(m.p. 178~181℃)。

実施例153に記載されたようにして式Ⅱの対応する置換された化合物および式BHR⁴R⁷の対応する置換されたアミンまたはアンモニウムからたとえば下記のような式Ⅰのチアゾリン誘導体

- a) 4-(3-ジエチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン
- b) 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン
- c) 3-エチル-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン
- d) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ

-158-

- モイルフェニル)-3-メチル-2-(2-
-メチルフェニルイミノ)-4-チアゾリ
ン
- e) 4-(3-ジエチルスルファモイル-4-
クロロフェニル)-3-メチル-2-(2-
-メチルフェニルイミノ)-4-チアゾリ
ン
- f) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-(2-
-クロロフェニルイミノ)-4-チアゾ
リン
- g) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-(4-
-メトキシフェニルイミノ)-4-チア
ゾリン
- h) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-(2,4

-250-

ルエン110ccおよび水50ccの混合物に懸濁し、
そして水相を2N水酸化ナトリウムでpH13~
14に調節する。触媒量のベンジル-トリエチ
ル-アンモニウムクロリドを相間移動触媒とし
て加え、そしてジメチル硫酸0.024モルを加え
たのち、この反応混合物を攪拌下でそしてその
pH値を保持しながら80~90℃に加熱するが、
その際シリカゲルの薄層クロマトグラム(トル
エン-酢酸エステル1:1)において反応が完
結したことが示されるまでの2時間経過するご
とにそれぞれジメチル硫酸約1gずつ加える。
有機相を水性アンモニア溶液とともに40℃で
4時間攪拌して存在するジメチル硫酸を分解し、
硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして溶媒を留去
する。無色結晶(m.p. 179~180℃(水酢酸か
ら))。

実施例 155、

-261-

-ジメチルフェニル-イミノ)-4-チア
ゾリン

- 1) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-2-(4-クロロフェ
ニルイミノ)-3-メチル-4-チアゾ
リン
- 2) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-2-(4-フルオロフ
ェニルイミノ)-3-メチル-4-チア
ゾリン

実施例154 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-フェニルイミノ-4-
-チアゾリン

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ
ニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4-
-チアゾリンまたはその塩酸塩0.01モルをト

-260-

- 4) 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフ
ェニル)-3-メチル-2-フェニルイミ
ノチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩
アセトン100cc中5-メチル-1-フェニル
チオ尿素1.66g(0.01モル)の溶液に塩基的攪
拌下でアセトン50cc中2-ブロモ-4'-クロ
ロ-3'-スルファモイルアセトフェノン3.13g
(0.01モル)の溶液を加えるが、その際反応温
度が50℃を超えないようにする。室温で5時
間攪拌後結晶を分別する(m.p. 164℃(分解))。
- B) 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフ
ェニル)-3-メチル-2-フェニルイミ
ノチアゾリジン-4-オール
- a) 4-(4-クロロ-3-スルファモイル
フェニル)-3-メチル-2-フェニルイミ
ノチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩4.8g
(0.01モル)をメタノール70cc中で0℃に冷

-262-

知し、そしてトリエチルアミン5mlを加えたのち室温で30分間をいし1時間攪拌する。溶液を40℃以下に保ちながら穏和な条件下で且つ真空下でメタノールを留去し、残留物を水中で30分間攪拌し、そして結晶を採取する〔m.p. 125~129℃(分解)〕。

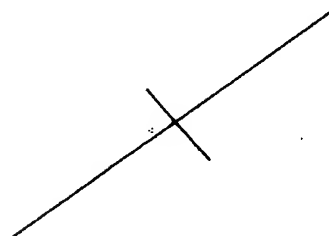
6) 4-(4-クロロ-3-クロロメチルホルムルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイソノチアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩5g(0.01モル)をメタノール50mlおよび20g水性アンモニア5mlの混合物に加え、そして室温で3時間攪拌する。溶液を40℃以下に保ちながら穏和な条件下で且つ真空下で溶液を留去し、残留物を水中で30分間攪拌し、そして結晶を採取する〔m.p. 126~129℃(分解)〕。

0) 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイソ

ノチアゾリジン-4-オール塩酸塩

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイソノチアゾリジン-4-オール4g(0.01モル)をアセトン、酢酸エステルまたはエーテル150ml中でエーテル性塩化水素溶液を用いて酸性にし、そして室温で1~3時間攪拌後結晶を分別する〔m.p. 179℃(分解)〕。

実施例155と同様にしてつぎの表4に記載された式(1)の化合物が得られる。



-105-

-106-

表 4

実例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	m.p.(°C)
156	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	Cl	HBr	257
157	Me	2-Me	4-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
158	Me	4-P	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	247
159	Me	2-Et	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	276
160	But	2-Me	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	239
161	Me	2-OMe	4-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	242
162	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	Cl	-	150
163	Me	2-Me	3-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
164	Me	4-Et	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
165	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	Cl	-	148
166	Me	H	H	H	H	H	c-Prop	Cl	-	107
167	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	-	178
168	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	HCl	-
169	Me	H	H	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -Me	Cl	-	125
170	Me	H	H	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -Me	Cl	-	113
171	Me	3-Me	H	H	H	H	c-Hex	Cl	-	178
172	Me	2-Me	5-Me	H	H	H	Prop	Cl	HBr	211
173	Me	H	H	H	H	H	Et	Cl	-	140
174	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-Bz	Cl	-	77
175	Me	H	H	H	H	H	4-Me-Bz	Cl	-	85
176	Me	2-Me	4-Me	5-Cl	H	H	H	Cl	HBr	262

-105-

號碼 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	m.p.°C
204	Me	4-OP ₃	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	223
205	Me	2-OL	4-OL	5-Me	H	Me	Me	OL	EBR	242
206	Me	3,4-O-CH ₂ -O	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	234
207	Me	3,4-O- -O- (CH ₂) ₂	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	261
208	Me	5-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	OL	EBR	240
209	Me	3,4-O- -O- CH ₂	H	H	H	H	H	OL	EBR	283
210	Me	3,4-O- -O- (CH ₂) ₂	H	H	H	H	H	OL	EBR	275
211	Me	3-OP ₃	H	H	H	H	H	OL	EBR	234
212	Me	3-OP ₃	H	H	H	H	H	OL	-	174
213	Me	3-OP ₃	H	H	H	H	H	OL	ECZ	208
214	Me	4-Me	H	H	H	H	H	OL	ECZ	184
215	Me	4-Me	H	H	H	H	H	OL	EBR	256
216	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	OL	EBR	176
217	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	232
218	Me	2-Me	5-Me	H	H	H	H	OL	ECZ	189
219	Me	2-Et	H	H	H	H	H	OL	ECZ	170
220	Me	2-Et	H	H	H	H	H	OL	-	124
221	Me	2-Et	H	H	H	H	H	OL	EBR	177
222	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	OL	EBR	162
223	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	OL	ECZ	179
224	Me	2-Me	4-MeO	H	H	H	H	OL	ECZ	191
225	Et	4-Me	H	H	H	H	H	OL	EBR	212
226	Me	H	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	250
227	Me	H	H	H	H	Me	Me	OL	-	138
228	Me	2-OL	H	H	H	H	H	OL	EBR	247

號碼 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	m.p.°C
177	Me	2-Me	4-MeO	5-OL	H	H	Prop	OL	EBR	208
178	Me	H	H	H	H	H	4-MeO-2E	OL	-	68
179	Me	H	H	H	H	Me	But	OL	-	119
180	Me	H	H	H	H	Prop	Prop	OL	-	146
181	Me	5-MeO	H	H	H	H	H	OL	EBR	169
182	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	249
183	Me	4-OL	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	233
184	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	OL	EBR	245
185	Me	2-OL	H	H	H	Et	Et	OL	EBR	206
186	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	OL	EBR	248
187	Me	2-Me	H	H	H	Me	But	OL	EBR	-
188	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	OL	EBR	220
189	Me	2-Me	4-Me	H	H	Prop	Prop	OL	EBR	236
190	Me	2-EtO	5-Me	H	H	H	H	OL	EBR	169
191	Me	2-MeO	4-Me	5-Me	H	H	H	OL	EBR	255
192	Me	2-Me	H	H	H	Prop	Prop	OL	EBR	216
193	Me	H	H	H	H	H	Prop	OL	-	90
194	Me	H	H	H	H	H	5-Me-2E	OL	-	152
195	Me	H	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -Me -CH ₂ -CH ₂ -Me	OL	-	-	-
196	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	OL	ECZ	180
197	Me	H	H	H	H	Et	Et	OL	-	145
198	sec-But	H	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	203
199	Hex	H	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	231
200	o-Prop	H	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	244
201	o-Hex	H	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	233
202	Me	5-MeO	4-MeO	5-MeO	H	Me	Me	OL	EBR	242
203	Prop	H	H	H	H	Me	Me	OL	EBR	125

特種誌 56 - 10180 (43)

実験例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	m.p. (°C)
257	Me	H	H	H	H	H	H	Cl	HOL	179
258	Me	H	H	H	H	H	H	Cl	-	126
259	Me	H	H	H	H	H	H	Br	HBr	162
260	Me	H	H	H	Me	H	H	Cl	HBr	145
261	Me	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	144
262	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	-	94
263	Me	H	H	H	H	H	o-Hex	Cl	-	108
264	Me	H	H	H	H	H	o-Hex	Cl	HOL	
265	Me	H	H	H	H	H	7H ₄	Cl	-	87
266	Me	H	H	H	H	Me	o-Hex	Cl	-	143
267	Me	H	H	H	H	H	Br	Cl	-	73
268	Me	H	H	H	H	Me	Br	Cl	-	69
269	Me	H	H	H	H	H	2,4-(MeO) ₂ - -Bg	Cl	-	74
270	Me	H	H	H	H	H	2-Cl-3H	Cl	-	77
271	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	Br	HBr	177
272	Me	4-MeO	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	206
273	Prop	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	149
274	Allyl	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	242
275	sec-Bu	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	260
276	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	214
277	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	HOL	164
278	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HBr	176
279	Me	4-Br	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	269
280	Me	2-Me	H	6-Me	H	Me	Me	Cl	HBr	244
281	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	242

*1) 上記の化合物の大部分は分層下に融点する。

実験例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	m.p. (°C)
229	Me	H	H	H	H	H	Prop	Cl	HBr	201
230	Me	H	H	H	H	H	Prop	Cl	-	117
231	Me	2-Cl	H	H	H	H	Prop	Cl	HBr	227
232	Me	2-Cl	H	H	H	H	Prop	Cl	-	126
233	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HBr	168
234	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	Cl	-	228
235	Me	4-SEt	H	H	H	H	H	Cl	HBr	172
236	Me	4-SEt	H	H	H	H	H	Cl	-	179
237	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	Me	Cl	-	100
238	Me	H	H	H	H	H	-(OEt) ₃ -	Cl	-	110
239	Me	H	H	H	H	H	-(OEt) ₄ -	Cl	-	110
240	Me	H	H	H	H	H	7H ₄	Cl	-	(油状物)
241	Me	H	H	H	H	Bu	H	Cl	-	120
242	Me	H	H	H	H	H	H ₂	Cl	-	(油状物)
243	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	HBr	189
244	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	-	110
245	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	Me	Cl	HBr	237
246	Me	2-Me	H	H	H	H	sec-Bu	Cl	HBr	252
247	Me	3-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HOL	205
248	Me	4-i-Prop	H	H	H	H	H	Cl	HOL	270
249	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HOL	186
250	Me	2-MeO	H	H	H	H	H	Cl	HOL	247
251	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HOL	174
252	Me	2-MeO	Cl	H	H	H	H	Cl	HOL	209
253	Me	3-OPr	H	H	H	H	H	Br	HBr	215
254	Me	3-CP ₃	H	H	H	H	H	Br	-	94
255	Et	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	249
256	Et	H	H	H	H	H	H	Cl	-	155

10180 (44)

実施例282 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-フェニルイミノ-4
-チアゾリン

a) 3-メチル-4-オキソ-2-フェニルイ
ミノチアゾリジン臭化水素酸塩

プロモ酢酸エチルエステル10gおよび1-
メチル-3-フェニルチオ尿素2.95gをアセト
ン150ml中で還流冷却器を付して1時間煮沸す
る。冷却し、結晶を析出し、そしてアセトンで
洗浄する(m.p. 212~215℃)。

b) 3-メチル-4-オキソ-2-フェニルイ
ミノチアゾリジン

3-メチル-4-オキソ-2-フェニルイ
ミノチアゾリジン臭化水素酸塩4gをエタノール
100mlに懸濁し、そしてトリエチルアミン8.4
gを加える。得られた溶液を室温で3時間攪拌

-170-

し、そして研器マグネシウム上で乾燥する。
乾燥剤を通過したのち水酢酸60mlを加え、2
時間加熱して煮沸せしめ、溶液を留去し、残留
物をクロロホルム5mlに溶解したのち酢酸エス
テル/トルエン1:1の混合物を用いてシリカ
ゲルのカラムでクロマトグラフィーを行なう。
結晶(m.p. 177~179℃)。

実施例283 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-フェニルイミノ-4
-チアゾリン

a) N-メチル-N'-フェニルカルバジイミ
ドクロロホルム8ml中N-メチル-N'-フェニ
ルクロロホルムアジン塩酸塩2.05gの懸濁物
を10~12℃で20%苛性ソーダ溶液6gに加
える。この混合物を10分間攪拌し、有機相を
分離し、水相をさらに2回クロロホルムで抽出

-171-

し、エタノールを留去し、残留物に水を加え、
酢酸エステルで数回抽出し、そして有機相を炭
酸ナトリウム上で乾燥後溶液を留去する。黄色
の粘稠な油状物。

b) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-フェ
ニルイミノ-4-チアゾリン

無水テトラヒドロフラン40ml中5-プロモ
-2-クロロベンゼン-ジメチルスルホンアミ
ド5gのアルゴン下-78℃で攪拌された溶液に
ペンタン中の第3級ブチリチウム2.0mlリセ
ルを10分以内で加える。この溶液を-78℃で
約60分間保持し、つぎに3-メチル-4-オ
キソ-2-フェニルイミノチアゾリン2gを加
え、そしてその反応混合物を室温で一晩攪拌す
る。飽和塩化アンモニウム溶液15mlに注ぎ、
クロロホルムで数回抽出し、合した有機相を水

-172-

し、そして合した有機相を炭酸カリウム上で乾
燥する。乾燥剤を通過したのちカルバジイミ
ドを単離することなくその溶液をさらに反応させ
る。

b) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-フェ
ニルイミノ-4-チアゾリン

a)で製造された溶液をクロロホルム55ml中
4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルアセ
トフェノン-2-チオール2.8gの酸塩を添加
して攪拌された溶液に加え、室温で2時間攪拌
し、そして還流冷却器を付してさらに4時間煮
沸する。クロロホルムを留去したのち残留物を
水酢酸25ml中で30分間煮沸し、溶液を留去
し、残留物を前記実施例282a)に記載されたよ
うにして酢酸エステル/トルエン(1:1)を溶
出剤として使用してシリカゲルのカラムクロマ

-173-

トグラフイーに付す。黄白色結晶(m.p. 177~180℃)。

実施例284 4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-フェニルイミノ-4
-チアゾリン

a) N-メチル-N'-フェニル-クロロホルム
アミジン塩酸塩

ホスゲン6.5gを無水テトラヒドロフラン40
ccに溶解し導入したのち攪拌下で1-メチル-
3-フェニルチオ尿素8gを加えると、その懸
濁物はただちに黄色に変化する。ジメチルホル
ムアミド0.5ccを加えたのち室温で20時間攪
拌し、つぎにホスゲンを追い出すためにその反
応混合物に炭素を30分間導入し、結晶を分別
し、そしてテトラヒドロフランで洗淨する。結
晶(m.p. 169℃(分解))。

-176-

カゲル、溶出剤酢酸エステル/トルエン1:1)
に付す。無色結晶(m.p. 178~180℃、エタノ
ール/酢酸エステルから)。

実施例285 4-(4-クロロ-3-スルファ
モイルフェニル)-3-メチル-
2-フェニルイミノ-4-チアゾ
リジン

a) 2-プロモ-1-(4-クロロ-3-スル
ファモイルフェニル)-エタノール

テトラヒドロフラン20cc中2-プロモ-4'
-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン
5.1gおよび水性メチルオレレンジ溶液1ccの水
冷された溶液に攪拌下でシアノ水素化ナトリ
ウム0.94gを加え、つぎに水酢酸および2.8塩
酸1:1の混合物を滴加することにより迅速にpH
5~4に調節し(指示薬は赤変する)、つぎに
上記の酸混合物をしばしば滴加することにより

-175-

特開昭56-10180(46)

b) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファ
モイルフェニル)-3-メチル-2-フェ
ニルイミノ-4-チアゾリン

イソプロパノール50cc中4'-クロロ-3'-
ジメチルスルファモイルアセトフェノン-2-
チオール3gおよびN-メチル-N'-フェニル
-クロロホルムアミジン塩酸塩2.1gの混合物
に塩素を排除して外部から冷却しながらイソプ
ロパノール10cc中トリエタールアミン2gの溶
液を30分間かけて滴加するが、その際反応温
度を10~15℃に保持する。

クロロホルム50ccを加えたのち室温で一晩
攪拌し、そして水酢酸20ccを加えたのち連続
冷却器を付して1時間煮沸する。減圧下で溶媒
を留去し、残留物をクロロホルム10ccにとり、
有機相を水洗し、そして硫酸マグネシウム上で
乾燥後これをカラムクロマトグラフイー(シリ

-178-

そのpHを維持する。約1時間半後には薄層クロ
マトグラム(シリカゲルプレート、メルク社製、
溶出剤として酢酸エステルを使用)にかいても
はや出発物質は認められない。水300ccに注ぎ、
食塩で飽和し、そして酢酸エステルで数回抽出
する。合した有機相を水洗し、そして硫酸ナト
リウム上で乾燥したのち回転蒸発器で濃縮する。
無色結晶(m.p. 145℃(分解))。

b) 8-(2-(4-クロロ-3-スルファモ
イルフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-
N-メチル-N'-フェニルイソチクロニ
ウムプロキド

2-プロモ-1-(4-クロロ-3-スル
ファモイルフェニル)-エタノール1.6gをアセ
トン50cc中1-メチル-3-フェニルチオ尿
素0.8gの溶液に加える。室温で48時間攪拌
したのち溶液を減圧下で留去し、そして残留物

-177-

をジイソプロピルエーテル下で結晶化せしめる。

黄色固体分 (m.p. 115°C (分解))。

o) 4-(4-クロロ-3-スルファモイル
フェニル)-5-メチル-2-フェニルイミ
ノ-4-チアゾリン

e-(2-(4-クロロ-3-スルファモイ
ルフエニル)-2-ヒドロキシエチル)-N-
メチル-N'-フェニルイソチアロウラム-プロ
ピド 1.5 g をメチレンクロリド 70 ml に溶解し、
そして活性二酸化マンガン 1.5 g を加えたのち
室温で 30 時間攪拌する。無機のは酸を通過し
たのち有機相を水性炭酸水素ナトリウム溶液と
ともに 1 時間急激に攪拌し、水で 1 回洗浄し、
水酢酸 50 ml を加え、濃硫酸冷却器を付して 1 時間
煮沸し、そして溶液を減圧下で除去する。残留
物は実施例 73 の生成物と同一の薄層クロマト
グラム (メルク社製のシリカゲルプレート、部

-178-

分として使用することにより得られる。無色結
晶 (m.p. 160°C (分解))。

実施例 1 a) に記載されたようにして式 I (元
だし式中、X は塩基または臭素を意味し、そし
て R は NR₂ を意味する) の対応する置換され
たケトンからつぎの実施例に示された式 I のチ
アゾリンが得られる。

実施例 288

4-(4-フルオロ-3-スルファモイル
フェニル)-5-メチル-2-フェニルイミノ-
4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 281°C (分
解))。

実施例 289

3-メチル-4-(4-メチル-3-スル
ファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-
チアゾリン塩酸塩 (m.p. 268°C (分解))。

実施例 290

-180-

特開昭 56-10180 (47)

出 発 酢 酸 エ ス テ ル) を 示 す (m.p. 168-171°C)。

実施例 286 4-(4-クロロ-3-N-メチ
ル-N'-シクロヘキシルスル
ファモイルフェニル)-5-メチル-
2-フェニルイミノ-4-チアゾ
リン

上記の表題化合物は実施例 158 に記載され
たようにして N-メチル-N'-シクロヘキシル
アミンをアミン成分として使用することにより
得られる。無色結晶 (m.p. 180-181°C)。

実施例 287 4-(4-クロロ-3-(1-メ
チル-4-ピペラジニルスル
ファモイルフェニル)-5-メチル-
2-フェニルイミノ-4-チアゾ
リン

上記の表題化合物は実施例 158 に記載され
たようにして N-メチルピペラジンをアミン成

-179-

3-メチル-4-(3-ジメチルスル
ファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チ
アゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 254°C (分解))。

実施例 291

2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-5-
メチル-4-(3-ジメチルスル
ファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p.
254°C (分解))。

実施例 292

4-(4-クロロ-3-ジメチルスル
ファモイルフェニル)-2-(3-トリフルオロメチ
ルフエニル-イミノ)-3-メチル-4-チア
ゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 242°C)。

実施例 293

4-(4-クロロ-3-メチルスル
ファモイルフェニル)-5-メチル-2-フェニルイミ
ノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 269°C)。

-181-

実施例 294

5-アリル-4-(4-クロロ-3-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 207
℃(分解))

実施例 295

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ
ニル)-3-シクロペンチル-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 236℃)

実施例 296

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ
ニル)-3-シクロオクタール-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 217℃)

実施例 297

3-メチル-4-(4-メチル-3-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 226℃)

-182-

実施例 298

2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-
メチル-4-(4-メチル-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化
水素酸塩(m.p. 186℃)

実施例 299

2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-
メチル-4-(4-メチル-3-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水
素酸塩(m.p. 218℃)

実施例 300

3-エチル-4-(4-メチル-3-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 225℃)

実施例 2a), 27 および 35b) に記載されたよ
うにして式 I の化合物の酸付加塩から塩基の作
用によりつぎの実施例に示された式 I の塩基性

-183-

化合物が得られる。

実施例 301

5-メチル-4-(3-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チ
アゾリン(m.p. 254℃)

実施例 302

2-(4-メトキシフェニルイミノ)-5-
メチル-4-(3-ジメチルスルファモイルフ
エニル)-4-チアゾリン(m.p. 254℃)

実施例 303

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-3-メチル-2-(3-トリ
フルオロメチルフェニル-イミノ)-4-チア
ゾリン(m.p. 226℃)

実施例 304

4-(4-クロロ-3-メチルスルファモイ
ルフエニル)-3-メチル-2-フェニルイミ
ノ-4-チアゾリン(m.p. 226℃)

-184-

ノ-4-チアゾリン(m.p. 274℃)

実施例 305

2-(4-プロモフェニルイミノ)-4-(4-
クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェ
ニル)-3-メチル-4-チアゾリン(m.p. 185
~188℃)

実施例 306

2-(2-プロモフェニルイミノ)-4-(4-
クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェ
ニル)-3-メチル-4-チアゾリン(m.p. 155℃)

実施例 307

3-メチル-4-(4-メチル-3-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン(m.p. 175℃)

実施例 308

2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-
メチル-4-(4-メチル-3-ジメチルス

-185-

ルファモイルフェニル)-4-チアゾリン(m.p. 180℃)。

実施例 309

2-(4-クロロフェニルイミノ)-3-メチル-4-(4-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン(m.p. 172℃)。

実施例 310

3-エチル-4-(4-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン(m.p. 175℃)。

実施例 311

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2,6-ジメチルフェニルイミノ)-4-チアゾリン(m.p. 180℃)。

実施例 1b)に記載されたようにして対応する

-180-

塩(m.p. 269℃)。

実施例 315

3-メチル-4-(2-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 256℃(分解)]。

実施例 316

3-メチル-4-(3-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 205℃(分解))。

実施例 317

2-(2-クロロフェニルイミノ)-3-メチル-4-(2-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 234℃(分解)]。

実施例 318

-188-

特開昭56-10180(49)

置換されたチアゾリン-4-オール誘導体からつぎの実施例に示された式1のチアゾリン誘導体が得られる。

実施例 312

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2,6-ジメチルフェニルイミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 249℃)。

実施例 313

2-(2-ブロモフェニルイミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 245℃)。

実施例 314

2-(4-ブロモフェニルイミノ)-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸

-187-

2-(4-メトキシフェニルイミノ)-3-メチル-4-(3-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 247℃(分解)]。

実施例 319

2-(4-イソプロピルフェニルイミノ)-3-メチル-4-(3-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 224℃(分解))。

実施例 320

2-(4-クロロフェニルイミノ)-3-メチル-4-(3-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 212℃(分解))。

実施例 321

2-(4-フルオロフェニルイミノ)-3-メチル-4-(2-メチル-5-ジメチルス

-189-

ルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 225℃(分解)]。

実施例 322

3-メチル-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-4-(2-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 265℃(分解)]。

実施例 323

2-(4-フルオロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-(3-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 222℃(分解)]。

実施例 324

3-メチル-2-(2-メチルフェニル-イミノ)-4-(3-メチル-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 207℃(分解)]。

-190-

ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 230℃(分解)]。

実施例 329

3-メチル-4-(2-メチル-5-メスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 220℃(分解)]。

実施例 330

2-(2-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-(2-メチル-5-メスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 195℃(分解)]。

実施例 331

3-メチル-4-(3-メチル-5-メスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 280℃(分解)]。

実施例 332

-192-

実施例 325

2-(2-クロロフェニル-イミノ)-4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 227℃(分解)]。

実施例 326

2-(2-クロロフェニルイミノ)-4-(3-クロロ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 242℃(分解)]。

実施例 327

4-(3-クロロ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル¹²⁶)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 228℃(分解)]。

実施例 328

3-エチル-4-(3-クロロ-5-ジメチル

-191-

2-(4-クロロフェニル-イミノ)-3-メチル-4-(3-メチル-5-メスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 257℃(分解)]。

実施例 333

2-(4-イソプロピルフェニル-イミノ)-3-メチル-4-(3-メチル-5-メスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 256℃(分解)]。

実施例 334

2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-メチル-4-(2-メチル-5-メスルファモイルフェニル)-4-チアゾリン臭化水素酸塩[m.p. 170℃(分解)]。

実施例 335

4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル

-193-

イミノ)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 249℃)。

実施例 536

4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-5-メチル-2-(4-メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 205℃)。

実施例 537

4-(2-クロロ-5-スルファモイルフェニル)-5-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 276℃(分解))。

実施例 538

2-(2-クロロフェニル-イミノ)-4-(2-クロロ-5-スルファモイルフェニル)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 254℃(分解))。

実施例 539

-104-

(分解))。

実施例 543

2-(2-クロロフェニル-イミノ)-4-(2-クロロ-5-メチルスルファモイルフェニル)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 257℃(分解))。

実施例 544

5-エチル-4-(2-クロロ-5-メチルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 256℃(分解))。

実施例 545

4-(2-クロロ-5-メチルスルファモイルフェニル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル-イミノ)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 208℃(分解))。

実施例 546

-106-

特開昭56-10180(5)

5-エチル-4-(2-クロロ-5-スルファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 257℃(分解))。

実施例 540

4-(2-クロロ-5-スルファモイルフェニル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル-イミノ)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 268℃)。

実施例 541

4-(2-クロロ-5-スルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 267℃(分解))。

実施例 542

4-(2-クロロ-5-メチルスルファモイルフェニル)-5-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 270℃

-105-

4-(2-クロロ-5-メチルスルファモイルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 257℃(分解))。

実施例 547

4-(2-ブロモ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-5-メチル-2-フェニルイミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 225~227℃(分解))。

実施例 548

4-(2-ブロモ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-(2-クロロフェニル-イミノ)-5-メチル-4-チアゾリン臭化水素酸塩 (m.p. 227℃)。

実施例 549

4-(2-ブロモ-5-ジメチルスルファモイルフェニル)-5-メチル-2-(2,4-ジ

-107-

メチルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン臭
化水素酸塩 (m.p. 227~228℃ (分解))。

実施例 350

5-エチル-4-(2-プロモ-5-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-2-(2-メチ
ルフェニルイミノ)-4-チアゾリン臭化水素
酸塩 (m.p. 205~208℃ (分解))。

式1の化合物の対応する脱付加塩から実施例
2a, 27および35bに記載されたようにして
塩基を作用させることにより、つぎの実施例に
記載された式1の塩基性化合物が得られる。

実施例 351

5-メチル-4-(2-メチル-5-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン (m.p. 190℃)。

実施例 352

5-メチル-4-(3-メチル-5-ジメチ

-198-

ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン (m.p. 201℃ (分解))。

実施例 357

4-(3-クロロ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-2-(2-クロロフェニルイ
ミノ)-3-メチル-4-チアゾリン (m.p.
165℃)。

実施例 358

5-メチル-4-(2-メチル-5-スル
ファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4
-チアゾリン (m.p. 188~191℃)。

実施例 359

5-メチル-4-(3-メチル-5-スル
ファモイルフェニル)-2-フェニルイミノ-4
-チアゾリン (m.p. 210~212℃)。

実施例 360

4-(2-クロロ-5-スルファモイルフェ

-200-

特開昭56-10180(C2)

ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-3-チアゾリン (m.p. 166℃)。

実施例 353

4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-5-メチル-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン (m.p. 197℃)。

実施例 354

4-(3-クロロ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-5-メチル-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン (m.p. 167℃)。

実施例 355

4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-2-(2-クロロフェニルイ
ミノ)-3-メチル-4-チアゾリン (m.p.
227℃)。

実施例 356

5-エチル-4-(2-クロロ-5-ジメチ

-199-

ニル)-3-メチル-2-フェニルイミノ-4
-チアゾリン (m.p. 198~200℃)。

実施例 361

4-(2-プロモ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン (m.p. 204℃)。

実施例 362

4-(2-プロモ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-3-メチル-2-(2-クロ
ロフェニルイミノ)-4-チアゾリン (m.p.
242℃ (分解))。

実施例 363

4-(2-プロモ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-3-メチル-2-(2,4-ジ
メチルフェニルイミノ)-4-チアゾリン
(m.p. 260℃ (分解))。

実施例 364

-201-

3-エチル-4-(2-ブロモ-5-ジメチル
スルファモイルフェニル)-2-(2-メチ
ルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン(m.p.
209~210℃(分解))。

実施例 365

2-(4-メトキシフェニル-イミノ)-3-
メチル-4-(2-メチル-5-ジメチルス
ルファモイルフェニル)-4-チアゾリン(m.p.
186~189℃)。

実施例 366

3-エチル-4-(3-メチル-5-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-2-(2-メチ
ルフェニル-イミノ)-4-チアゾリン(m.p.
155℃)。

実施例 367

2-(4-クロロフェニル-イミノ)-3-
メチル-4-(3-メチル-5-スルファモイ

-202-

3-エチル-4-(2-クロロ-5-ジメチ
ルスルファモイルフェニル)-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 175
℃(分解))。

実施例 371

4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-2-(2-クロロフェニルイ
ミノ)-3-メチル-4-チアゾリン臭化水素
酸塩(m.p. 227℃(分解))。

実施例 372 4-(2-クロロ-5-ジメチル
スルファモイルフェニル)-3-
メチル-2-フェニルイミノ-4-
チアゾリン

上記の臭化化合物は実施例 204b)に記載され
たようにして、2'-クロロ-5'-ジメチルスル
ファモイルアセトフェノン-2-チオールを3-
メチル-2'-フェニル-クロロホルムアジ

-204-

特開昭56-10180(53)
ルフェニル)-4-チアゾリン(m.p. 195℃)。

実施例 1a)に記載されたようにして式 I (た
だし式中、Xは臭素を意味し、そしてZはNH₂を
意味する)の対応する置換されたケトンから
つぎの実施例に記載された式 I のチアゾリンが
得られる。

実施例 368

4-(2-クロロ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 247℃
(分解))。

実施例 369

4-(3-クロロ-5-ジメチルスルファモ
イルフェニル)-3-メチル-2-フェニルイ
ミノ-4-チアゾリン臭化水素酸塩(m.p. 234
℃(分解))。

実施例 370

-203-

ン塩酸塩と反応させることにより得られる(m.p.
195~197℃)。

上記で使用された2'-クロロ-5'-ジメチル
スルファモイルアセトフェノン-2-チオール
は2-アセチルチオ-2'-クロロ-5'-ジメチ
ルスルファモイルアセトフェノンを直塩で保護
基としてアルゴン気流中で5%水性カセイ
ソーダ溶液を用いてアルカリ加水分解すること
により淡黄色の結晶性粉末として得られる。

上記の2-アセチルチオ-2'-クロロ-5'-
ジメチルスルファモイルアセトフェノンは2-
ブロモ-2'-クロロ-5'-ジメチルスルファモ
イルアセトフェノンを水酸化カリウムで中和さ
れたチオ酢酸とエタノール中で反応させること
により得られる。反応後その反応混合物を水に
注ぎ、酢酸エステルで抽出し、有機相を硫酸マ
グネシウム上で乾燥し、そして溶媒を蒸発させ

-205-

ることにより得られた残留物をイソプロペノール（活性炭）から再結晶する（m.p. 84~88℃）。

実施例155と同様にしてさらにつぎの表

4a) に記載された式Ⅱの化合物が得られる。

表 4a)

（記号の説明は表4の場合と同様である。置換基Ⅰの位置はそれぞれ示されており、スルフィド基は5位に結合している）

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ⅰ	EA	m.p.℃
373	Me	H	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	192
374	Me	H	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	205
375	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	228
376	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	157
377	Me	4-Prop	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	219
378	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	212
379	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	220
380	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	225
381	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	217
382	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	203
383	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	184
384	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	237
385	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	225
386	Me	H	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	202
387	Me	H	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	208
388	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	160
389	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	280
390	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	160
391	Me	4-Prop	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	254
392	Me	4-OMe	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	184
393	Me	4-OMe	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	177
394	Me	4-Me	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	197

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	m.p. (°C) ^(*)
395	Me	H	H	H	H	H	H	2-OL	HBr	271
396	Me	2-OL	H	H	H	H	H	2-OL	HBr	254
397	Et	H	H	H	H	H	H	2-OL	HBr	210
398	Me	3-OP ₃	H	H	H	H	H	2-OL	HBr	268
399	Me	4-OMe	H	H	H	H	H	2-OL	HBr	168
400	Me	H	H	H	H	H	Me	2-OL	HBr	268
401	Me	2-OL	H	H	H	H	Me	2-OL	HBr	190
402	Et	H	H	H	H	H	Me	2-OL	HBr	256
403	Me	3-OP ₃	H	H	H	H	Me	2-OL	HBr	208
404	Me	4-OMe	H	H	H	H	Me	2-OL	HBr	200
405	Me	H	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	239
406	Me	2-OL	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	193
407	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	203
408	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	186

式 I の化合物の製造

2-ブロモ-3'-メチル-5'-スルファモイル
アセトフェノンの製造

酢酸エステル70g中5'-メチル-5'-スル
ファモイルアセトフェノン5g(0.0234モル)
の懸濁物に酢酸エステル50g中臭素3.7g
(0.0294モル)の溶液約5mlを加し、そし
て臭素の色がただちに消えるまでの4.0℃に加
温する。つぎに室温で攪拌下に残りの臭素溶液
を急速に加し、つぎに溶液を留去する。結晶
(m.p. 188~191℃, イソプロパノールから)。

同様の方法でつぎのブロモアセトフェノンが
製造される。

2,2'-ジブロモ-5'-ジメチルスルファモイ
ル-アセトフェノン(m.p. 88℃)。

2-ブロモ-5'-クロロ-5'-ジメチルスル
ファモイル-アセトフェノン(m.p. 7.7~7.8℃)。

2-ブロモ-2'-クロロ-5'-メチルスル
ファモイル-アセトフェノン(m.p. 99~101℃)。

2-ブロモ-2'-クロロ-5'-ジメチルスル
ファモイル-アセトフェノン(m.p. 87~88℃)。

2-ブロモ-2'-クロロ-5'-スルファモイ
ルアセトフェノン(m.p. 152~154℃)。

2-ブロモ-3'-メチル-5'-ジメチルスル
ファモイルアセトフェノン(m.p. 71~75℃)。

2-ブロモ-2'-メチル-5'-ジメチルスル
ファモイルアセトフェノン(m.p. 69~71℃)。

2-ブロモ-2'-メチル-5'-スルファモイ
ルアセトフェノン(m.p. 112~115℃)。

2'-メチル-5'-スルファモイルアセトフェ
ノンの製造

無水アルコール25g(0.043モル)中マ
グネシウム薄片2.7g(0.11モル)の懸濁物に四
塩化炭素0.25mlを加えるとその温度は40℃に

上昇する。つぎに(無水)エタノール75ccを徐々に滴加する。沸するまで加温し、そしてマロン酸ジエチルエステル17.6g(0.11モル)、無水エタノール10cc(0.17モル)およびジエチルエーテル125ccから成る溶液を少量加える。反応開始後この混合物が外部から加熱せずに沸騰し続けるようにその溶液の残りを滴加する。つぎにさらに5時間加熱還流するとマグネシウムは溶解する。沸騰を保持しながら酢酸エステル100cc中2-メチル-5-スルファモイルベンゾイルクロリド11.6g(0.05モル)の溶液を滴加し、そしてさらに2時間還流冷却器を付して煮沸する。室温まで冷却したのちこの反応混合物を炭酸塩15g、水200ccおよび酢酸エステル500ccの混合物に注ぎ、抽出し、有機相を分離し、そして水相を酢酸エステルとともにさらに2回振盪する。硫酸マグネシウム上で乾燥

し、溶液を留去し、そしてさらに精製操作を行なうことなく油状残留物(2'-メチル-5'-スルファモイルベンゾイル-マロン酸ジエチルエステル)をさらに処理する。

油状物として得られた2'-メチル-5'-スルファモイルベンゾイルマロン酸エステルを110℃まで徐々に加温するが、その際約80℃で85%硫酸18ccを滴加し始める。二酸化炭素の発生が終了するまで加温し、そして110℃でさらに半時間加熱する。冷却水約200ccを加え、酢酸エステルで数回抽出し、合した有機相を水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶液を除去し、残留物をジイソプロピルエーテルで処理し、そして結晶を分別する。結晶(m.p. 115~117℃)。

同様の方法でつぎのスルファモイルアセトフェノンが製造される。

-211-

-212-

2'-メチル-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン(m.p. 54~56℃)。

3'-メチル-5'-スルファモイル-アセトフェノン(m.p. 165~168℃)。

5'-メチル-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン(m.p. 106~109℃)。

2'-クロロ-5'-スルファモイルアセトフェノン(m.p. 114~116℃)。

2'-クロロ-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン(m.p. 79℃)。

2'-クロロ-5'-メチルスルファモイル-アセトフェノン(m.p. 74~75℃)。

3'-クロロ-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン(m.p. 100~102℃)。

2'-ブromo-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン(m.p. 97~99℃)。

3-スルファモイルベンゾイルクロリド

-213-

上記の炭酸化合物は対応するスルファモイル安息香酸誘導体を約15~20倍過剰のチオニルクロリド中で塩化水素の発生が終了するまで還流し、つぎにチオニルクロリドを留去することにより得られる。

この方法でつぎの化合物が製造される。

2-メチル-5-スルファモイルベンゾイルクロリド(m.p. 160~161℃)。

2-メチル-5-ジメチルスルファモイルベンゾイルクロリド(m.p. 84~89℃)。

3-メチル-5-スルファモイルベンゾイルクロリド(m.p. 152~155℃)。

3-メチル-5-ジメチルスルファモイルベンゾイルクロリド(m.p. 72℃)。

2-クロロ-5-スルファモイルベンゾイルクロリド(m.p. 114~116℃)。

2-クロロ-5-ジメチルスルファモイルベ

-214-

ンゾイルクロリド (m.p. 79°C)。

2-クロロ-5-メチルスルファモイルベン
ゾイルクロリド (m.p. 74~75°C)。

3-クロロ-5-ジメチルスルファモイルベ
ンゾイルクロリド (m.p. 74~76°C)。

2-ブロモ-5-ジメチルスルファモイルベ
ンゾイルクロリド。

スルファモイル安息香酸

上記の誘導化合物は対応するクロロスルホニ
ル安息香酸を少なくとも3モルのアミンHNR¹R²
を含有するエタノール性溶液に反応を加えるこ
とにより得られる。

2-ブロモ-5-ジメチルスルファモイル安
息香酸 (m.p. 174~176°C)。

3-クロロ-5-ジメチルスルファモイル安
息香酸 (m.p. 155~156°C)。

3-メチル-5-スルファモイル安息香酸

-215-

(m.p. 258~262°C)。

3-メチル-5-ジメチルスルファモイル安
息香酸 (m.p. 157~162°C)。

2-メチル-5-スルファモイル安息香酸
(m.p. 247~251°C)。

2-メチル-5-ジメチルスルファモイル安
息香酸 (m.p. 175~175°C)。

2-クロロ-5-ジメチルスルファモイル安
息香酸 (m.p. 170°C)。

2-クロロ-5-メチルスルファモイル安息
香酸 (m.p. 174°C)。

対応するクロロスルホニル安息香酸はそれ自
体既知の方法で安息香酸をクロロスルホン酸と
ともに120~165°Cに加熱し、つぎにその冷却
された反応混合物を氷-水の混合物に添加して
分解することにより得られる。

2-メチル-5-クロロスルホニル安息香酸

-216-

(m.p. 151~155°C)。

3-メチル-5-クロロスルホニル安息香酸

(m.p. 176~180°C)。

3-クロロ-5-クロロスルホニル安息香酸。

2-ブロモ-5-クロロスルホニル安息香酸。

表 5

文献既知の方法 (たとえば Houben-Weyl 氏著
「Methoden der organischen Chemie」第9巻
第884頁第4版, Georg-Thiem社発行, ジュネ
ブトガルト, 1955年を参照されたい)により
調製された数種のチオ尿素が示される。

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. (°C)
Me	2-OL	4-OL	5-Me	152
Hex	H	H	H	77
o-Prop	H	H	H	124
Me	-O-OH ₂ -O-	H	H	133
Me	-O-(CH ₂) ₂ -O-	H	H	173
Me	3-NMe ₂	H	H	133
Me	4-OP ₃	H	H	145
Me	5-MeO	4-MeO	5-MeO	167

-217-

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. (°C)
Me	2-MeO	4-MeO	5-OL	193
Me	2-EtO	5-Me	H	111
Me	2-MeO	4-Me	5-Me	135
Me	2-OL	H	H	146
Me	4-P	H	H	95
Me	2-Me	4-Me	H	153
Me	2-Me	4-OL	H	127
Et	2-Me	H	H	66

特許出願人 ヘキスト・アグチーエンゲル
ンヤフト

代理人 弁理士 山下 白

-218-

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号
(C 07 D 417/12
277/00
319/00)

⑦発明者 ベルンハルト・ゾイリング
 西ドイツ国フランクフルトアム
 マイン・ヨハネス・アレー20番

⑧発明者 エルノルト・グランツァー
 西ドイツ国ケルクハイムアムタ
 ウヌス・ファルケン・シュタイ
 ナーシュトラークセ24番